

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 60-248693

(43) Date of publication of application : 09.12.1985

(51) Int.Cl. C07F 9/58
// A61K 31/665
A61K 31/665

(21) Application number : 59-079560 (71) Applicant : NIPPON SHINYAKU CO LTD

(22) Date of filing : 19.04.1984 (72) Inventor : KIMURA KIYOSHI
MORITA IWAO

(54) PYRIDINE DERIVATIVE AND ITS PREPARATION

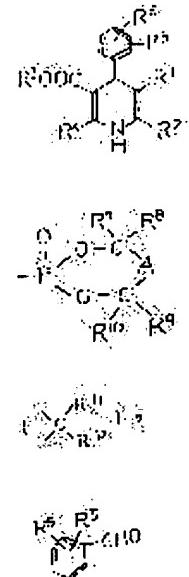
(57) Abstract:

NEW MATERIAL: The compound of formula I {R1 is group of formula II [A is group of formula III (n is 0W2; when n is 1, R11 and R12 are H, alkyl, etc.; when n is 2, two R11 together form a double bond and R12 is H); R7WR10 are H or alkyl]; R2 and R4 are lower alkyl; R3 is H, (substituted 1W10C hydrocarbon group containing 0W4 unsaturated groups, etc.; R5 and R6 are H, nitro, etc.)} and its salt.

EXAMPLE: 2,6-Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-oxo-1,3,2-dioxaphosphorinan-2-yl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate.

USE: A vasodilator and hypotensor.

PREPARATION: The aldehyde of formula IV is made to react with the compound of formula R₂COCH₂R₁ (e.g. acetonitrile-2-oxo-1,3,2-dioxaphosphorinane, etc.) and the compound of formula R₄COCH₂CO₂R₃ (e.g. methyl acetoacetate) in the presence of ammonia, etc.



⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A) 昭60-248693

⑬ Int.Cl.⁴

C 07 F 9/58
// A 61 K 31/665

識別記号

A B R
A B U

序内整理番号

7327-4H
6664-4C
6664-4C

⑭ 公開 昭和60年(1985)12月9日

審査請求 未請求 発明の数 3 (全38頁)

⑮ 発明の名称 ピリジン誘導体及び製法

⑯ 特願 昭59-79560

⑰ 出願 昭59(1984)4月19日

⑱ 発明者 木村 喜代史 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 日本新薬株式会社
内

⑲ 発明者 森田 岩男 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 日本新薬株式会社
内

⑳ 出願人 日本新薬株式会社 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

㉑ 代理人 弁理士 片岡 宏

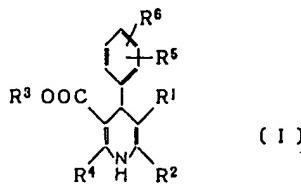
明細書

1. 発明の名称

ピリジン誘導体及びその製法

2. 特許請求の範囲

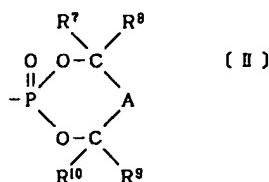
(1) 次の一般式 (I)



で表わされる1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エステル誘導体及びその塩類。

ここにR¹～R⁶は、それぞれ以下の(1)～(6)に記載の置換基を表わす。

(1) R¹は、一般式 (II)



(式中、Aは($\begin{array}{c} R^{11} \\ | \\ C \\ | \\ R^{12} \end{array}$)ⁿ (nは0～2の整

数を表わす。R¹¹とR¹²は、nが1のときは同一若しくは異なって水素、アルキル基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、フェノキシ基若しくはアラルキル基を表わすか又はR¹¹とR¹²が結合して炭素数3～7のメチレンを表わし、nが2のときはとともに水素を表わすか又は2つのR¹¹同士が互いに結合して二重結合となりR¹²は水素を表わす)を表わし、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰は、同一又は異なって、水素又はアルキル基を表わす)を表わす。

(2) R²は低級アルキル基を表わす。

(3) R³は、以下の①～⑤に記載の置換基で構成される群から選択されるひとつの置換基を表わす。

① 水素。

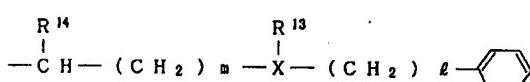
② 分枝しているか若しくは分枝しておらず、鎖状であるか環状であるか若しくは鎖状と環状と

特開昭60-248693(2)

が結合した状態であり、そして0~4個の不飽和結合を有している炭素数1~10の炭化水素であって、以下の(a)~(l)に掲げる置換基のいずれか1つ又は2つ以上で置換されているか又は無置換のもの。

(a)アルコキシ基、(b)アリールオキシ基、(c)アラルキルオキシ基、(d)アミノ基、(e)アルキル置換アミノ基、(f)アルキルチオ基、(g)ピリジル基、(h)フルフリル基、(i)テトラヒドロフルフリル基。

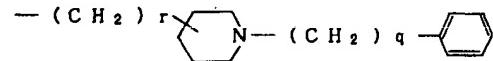
④



(ここに、Xは窒素又は酸素を表わす。R¹³は、Xが窒素のときは低級アルキル基又は低級アルケニル基を表わし、Xが酸素のときは存在しない。R¹⁴は水素、アルキル基、又はアルキル基で置換されているか若しくは無置換のフェニ

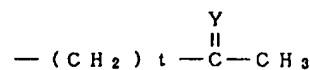
ル基を表わす。Lは0~2の整数を表わす。mは1~4の整数を表わす。)

⑤



(ここに、qは0~2の整数を表わす。rは0~2の整数を表わす。)

⑥



(ここに、tは1~2の整数を表わす。Yは、

酸素、 $\text{O}=\text{O}$ 、又は $\text{O}=\text{O}$ を表わす。)

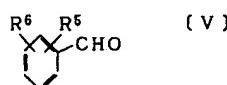
(4) R⁴は低級アルキル基を表わす。

(5) R⁵は、水素、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、ハロゲン、アジド基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、スルファミル基、又はアルキルスルホニル基を表わす。

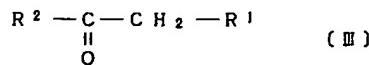
ゲン、アジド基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、スルファミル基、又はアルキルスルホニル基を表わす。

(6) R⁶は、水素、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、ハロゲン、アジド基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、スルファミル基、又はアルキルスルホニル基を表わす。

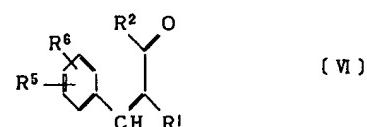
(2) 次の一般式(V)



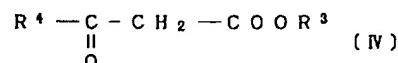
で表わされるベンツアルデヒド類と、次の一般式(III)



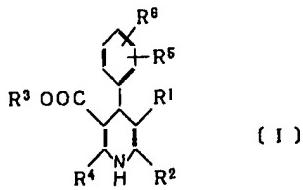
で表わされる化合物とを有機溶媒中で脱水縮合させ、次の一般式(VI)



で表わされる化合物を得、しかる後この(VI)と次の一般式(V)



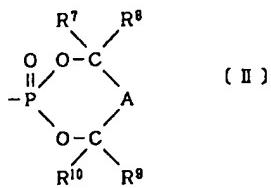
で表わされる化合物若しくは(IV)のエナミノエステルとを有機溶媒中に存在させ、又は、いったん(V)を取得することなく、(V)、(III)、及び、(IV)若しくは(IV)のエナミノエステルとを同時に有機溶媒中に存在させ、(IV)を用いるときはアンモニア若しくはアンモニウム塩の存在下で、また(IV)のエナミノエステルを用いるときはそのまま反応させることを特徴とする、次の一般式(I)



で表わされる1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エステル誘導体及びその塩類の製造法。

ここにR¹～R⁶は、それぞれ以下の(1)～(6)に記載の置換基を表わす。

(1) R¹は、一般式(II)

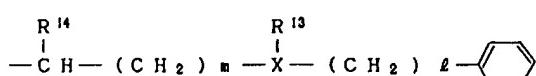


(式中、Aは($\begin{array}{c} R^{11} \\ | \\ C \\ | \\ R^{12} \end{array})_n$ (nは0～2の整

数を表わす。R¹¹とR¹²は、nが1のときは同一若しくは異なって水素、アルキル基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、アルコキシ基、

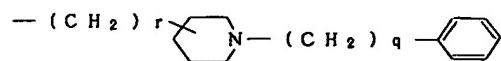
- (a) アルコキシ基、(b) アリールオキシ基、(c) アラルキルオキシ基、(d) アミノ基、(e) アルキル置換アミノ基、(f) アルキルチオ基、(g) ピリジル基、(h) フルフリル基、(i) テトラヒドロフルフリル基。

③



(ここに、Xは窒素又は酸素を表わす。R¹³は、Xが窒素のときは低級アルキル基又は低級アルケニル基を表わし、Xが酸素のときは存在しない。R¹⁴は水素、アルキル基、又はアルキル基で置換されているか若しくは無置換のフェニル基を表わす。nは0～2の整数を表わす。mは1～4の整数を表わす。)

④



アルコキシアルキル基、フェノキシ基若しくはアラルキル基を表わすか又はR¹¹とR¹²が結合して炭素数3～7のメチレンを表わし、nが2のときはともに水素を表わすか又は2つのR¹¹同士が互いに結合して二重結合となりR¹²は水素を表わす)を表わし、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰は、同一又は異なって、水素又はアルキル基を表わす)を表わす。

(2) R²は低級アルキル基を表わす。

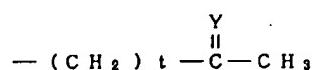
(3) R³は、以下の①～⑥に記載の置換基で構成される群から選択されるひとつの置換基を表わす。

① 水素。

② 分枝しているか若しくは分枝しておらず、鎖状であるか環状であるか若しくは鎖状と環状とが結合した状態であり、そして0～4個の不飽和結合を有している炭素数1～10の炭化水素であって、以下の(a)～(f)に掲げる置換基のいずれか1つ又は2つ以上で置換されているか又は無置換のもの。

(ここに、qは0～2の整数を表わす。rは0～2の整数を表わす。)

⑤



(ここに、tは1～2の整数を表わす。Yは、酸素、 O_2 、又は O_3 を表わす。)

(4) R⁴は低級アルキル基を表わす。

(5) R⁵は、水素、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、ハロゲン、アジド基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、スルファミル基、又はアルキルスルホニル基を表わす。

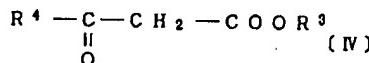
(6) R⁶は、水素、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、ハロゲン、アジド基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、スルファミル基、又はアル

キルスルホニル基を表わす。

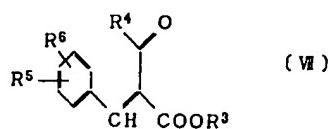
(3) 次の一般式 (V)



で表わされるベンツアルデヒド類と、次の一般式 (IV)



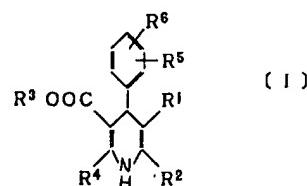
で表わされる化合物とを有機溶媒中で脱水縮合させ、次の一般式 (VI)



で表わされる化合物を得、しかる後この (VI) と次の一般式 (III)



で表わされる化合物若しくは (III) のエナミノエステルとを有機溶媒中に存在させ、又は、いったん (VI) を取得することなく、(V)、(IV)、及び、(III) 若しくは (III) のエナミノエステルとを同時に有機溶媒中に存在させ、(III) を用いるときはアンモニア若しくはアンモニウム塩の存在下で、また (III) のエナミノエ斯特ルを用いるときはそのまま反応させることを特徴とする、次の一般式 (I)

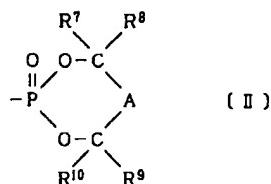


で表わされる1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボ

ン酸エステル誘導体及びその塩類の製造法。

ここに R¹ ~ R⁶ は、それぞれ以下の (1) ~ (6) に記載の置換基を表わす。

(1) R¹ は、一般式 (II)



(式中、A は ($\begin{array}{c} \text{R}^{11} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{R}^{12} \end{array}$) n (n は 0 ~ 2 の整

数を表わす。R¹¹ と R¹² は、n が 1 のときは同一若しくは異なって水素、アルキル基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、フェノキシ基若しくはアラルキル基を表わすか又は R¹¹ と R¹² が結合して炭素数 3 ~ 7 のメチレンを表わし、n が 2 のときはともに水素を表わすか又は 2 つの R¹¹ 同士が互いに結合して二重結合となり R¹² は水

素を表わす) を表わし、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰ は、同一又は異なって、水素又はアルキル基を表わす) を表わす。

(2) R² は低級アルキル基を表わす。

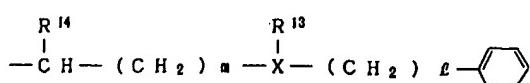
(3) R³ は、以下の (1) ~ (6) に記載の置換基で構成される群から選択されるひとつの置換基を表わす。

(1) 水素。

② 分枝しているか若しくは分枝しておらず、鎖状であるか環状であるか若しくは鎖状と環状とが結合した状態であり、そして 0 ~ 4 個の不飽和結合を有している炭素数 1 ~ 10 の炭化水素であって、以下の (a) ~ (f) に掲げる置換基のいずれか 1 つ又は 2 つ以上で置換されているか又は無置換のもの。

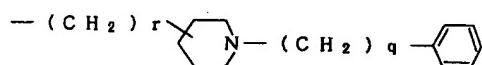
(a) アルコキシ基、(b) アリールオキシ基、(c) アラルキルオキシ基、(d) アミノ基、(e) アルキル置換アミノ基、(f) アルキルチオ基、(g) ピリジル基、(h) フルフリル基、(i) テトラヒドロフルフリル基。

⑤



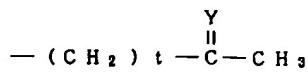
[ここに、Xは窒素又は酸素を表わす。R¹³は、Xが窒素のときは低級アルキル基又は低級アルケニル基を表わし、Xが酸素のときは存在しない。R¹⁴は水素、アルキル基、又はアルキル基で置換されているか若しくは無置換のフェニル基を表わす。nは0～2の整数を表わす。mは1～4の整数を表わす。]

⑥



[ここに、qは0～2の整数を表わす。rは0～2の整数を表わす。]

⑦



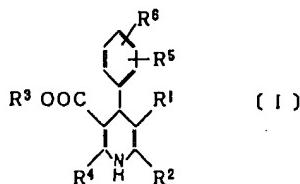
[ここに、tは1～2の整数を表わす。Yは、酸素、、又はを表わす。]

- (4) R⁴は低級アルキル基を表わす。
- (5) R⁵は、水素、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、ハロゲン、アジド基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、スルファミル基、又はアルキルスルホニル基を表わす。
- (6) R⁶は、水素、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、ハロゲン、アジド基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、スルファミル基、又はアルキルスルホニル基を表わす。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エステル誘導体及びその塩類、並びにその製造法に関する。

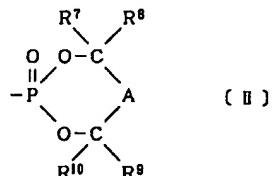
本発明に係る化合物は、次の一般式(I)



で表わすことができる。

ここにR¹～R⁶は、それぞれ以下の(1)～(6)に記載の置換基を表わす。

(1) R¹は、一般式(II)



(式中、Aは(Cⁿ_{R¹¹})_m (nは0～2の整

数を表わす。R¹¹とR¹²は、nが1のときは同一若しくは異なって水素、アルキル基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、フェノキシ基若しくはアラルキル基を表わすか又はR¹¹とR¹²が結合して炭素数3～7のメチレンを表わし、nが2のときはともに水素を表わすか又は2つのR¹¹同士が互いに結合して二重結合となりR¹²は水素を表わす)を表わし、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰は、同一又は異なって、水素又はアルキル基を表わす)を表わす。

(2) R²は低級アルキル基を表わす。

(3) R³は、以下の①～⑨に記載の置換基で構成される群から選択されるひとつの置換基を表わす。

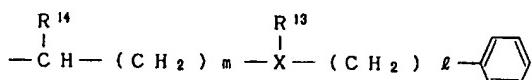
①水素。

②分枝しているか若しくは分枝しておらず、鎖状であるか環状であるか若しくは鎖状と環状とが結合した状態であり、そして0～4個の不飽和結合を有している炭素数1～10の炭化水素で

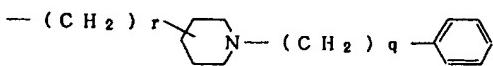
あって、以下の (a) ~ (f) に掲げる置換基のいずれか 1 つ又は 2 つ以上で置換されているか又は無置換のもの。

- (a) アルコキシ基、(b) アリールオキシ基、(c) アラルキルオキシ基、(d) アミノ基、(e) アルキル置換アミノ基、(f) アルキルチオ基、(g) ピリジル基、(h) フルフリル基、(i) テトラヒドロフルフリル基。

③

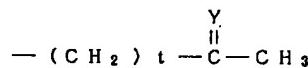


(ここに、X は窒素又は酸素を表わす。R¹⁴ は、X が窒素のときは低級アルキル基又は低級アルケニル基を表わし、X が酸素のときは存在しない。R¹⁴ は水素、アルキル基、又はアルキル基で置換されているか若しくは無置換のフェニル基を表わす。n は 0 ~ 2 の整数を表わす。m は 1 ~ 4 の整数を表わす。)



(ここに、q は 0 ~ 2 の整数を表わす。r は 0 ~ 2 の整数を表わす。)

④



(ここに、t は 1 ~ 2 の整数を表わす。Y は、

酸素、 $\text{O}=\text{O}$ 、又は $\text{O}=\text{O}$ を表わす。)

(4) R⁴ は低級アルキル基を表わす。

(5) R⁵ は、水素、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、ハロゲン、アジド基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、スルファミル基、又はアルキルスルホニル基を表わす。

キルスルホニル基を表わす。

(6) R⁶ は、水素、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、ハロゲン、アジド基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、スルファミル基、又はアルキルスルホニル基を表わす。

前記した本発明に係る化合物を更に詳述すると、R¹ に含まれる一般式 (II) で示される環状ホスホネート基としては、例えば以下のものを挙げることができる。

2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル、4-メチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル、5-メチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル、5-エチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル、2-オキソ-5-n-プロビル-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル、5-イソブロビル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル、5-イソブチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル、4,6-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル、

-5-フェニル-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル、5-メトキシ-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル、5-エトキシ-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル、5-ベンジルオキシ-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル、2-オキソ-5-フェノキシ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル、5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル、5,5-ジエチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル、2-オキソ-5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル、5,5-ジエチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル、5,5-ジエトキシカルボニル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル、4,6-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル、4,4,6-トリメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホス

リナン-2-イル、4,4,6,6-テトラメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル、2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリン-2-イル、4,5-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリン-2-イル、2-オキソ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサホスホリン-2-イル、2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスフェバン-2-イル、4,7-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスフェバン-2-イル、2-オキソ-4,7-ジヒドロ-1,3,2-ジオキサホスフェビン-2-イル、7-オキソ-6,8-ジオキサ-7-ホスファスピロ[3.5]ノナン-7-イル、8-オキソ-7,9-ジオキサ-8-ホスファスピロ[4.5]デカン-8-イル、3-オキソ-2,4-ジオキサ-3-ホスファスピロ[5.5]ウンデカン-3-イル。

本発明に係る化合物において、R²としては、メチル、エチル、プロピル等の低級アルキル基等を挙げることができる。

本発明に係る化合物において、R³に含まれる鎖状炭化水素としては、以下のものを挙げる

ことができる。

メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1,2-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル。

また、不飽和炭化水素としては、炭素数3～5のアリル、クロチル、β-メタアリル、1-エチル-2-プロペニル、プロパルギル、1-メチル-2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-3-ブテニル、3-ブチニル、ブレニル等を挙げができる。

更に環状炭化水素としては3～7員環のものを挙げることができ、シクロアルキルアルキル基として、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル等を挙げができる。アルコキシアルキル基として、β-メトキシエチル、β-エトキシエチル、β-カーボロキシエチル、β-イソプロロキシエチル、3-メチル-3-メトキシブチル、1,3-ジメ

トキシ-2-プロピル等を挙げることができる。フェニルアルキル基として、ベンジル、フェネチル等を挙げることができる。フェニルアルケニル基として、シンナミルを挙げができる。

更に、R³は、2-メチルチオエチル基、2-エチルチオエチル基、2-プロピルチオエチル基、テトラヒドロフルフリル基、ピリジルアルキル基（この中では特に、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-(2-ピリジル)エチル、3-(3-ピリジル)プロピル等が好ましい）等を含むものである。

R³としては、更に、2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチル、2-(N-フェネチル-N-メチルアミノ)エチル、3-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)プロピル、4-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)ブチル、5-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)ペンチル、2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-1-フェニルエチル等を挙げができる。また、アラルキルオキシアルキル基と

して、β-ベンジルオキシエチル、β-フェネチルオキシエチルを、アリールオキシアルキル基として、置換若しくは無置換のβ-フェノキシエチル基を挙げができる。

更にR³として、N-ベンジル-4-ビペリジニル、N-ベンジル-3-ビペリジニル、N-ベンジル-2-ビペリジニル、N-フェニル-4-ビペリジニル、N-フェネチル-4-ビペリジニル等を挙げができる。

また、R³として、2,2-エチレンジオキシプロピル、2,2-トリメチレンジオキシプロピル、3,3-エチレンジオキシブチル、2-オキソプロピル、3-オキソブチル等を挙げができる。

本発明に係る化合物において、R⁴としては、メチル、エチル、プロピル等の低級アルキル基等を挙げができる。

以上において、本発明に係る化合物におけるR¹、R²、R³及びR⁴の例示をしたが、本発明はこれらの例示のみに限定されるものではない。

本発明に係る化合物としては、後記する製法に係る実施例に記述する化合物に加えて、以下の化合物を挙げることができるが、繰り返して言うように、これらは本発明化合物の一部を例示するために掲げるものであって、本発明はこれらの例示に拘束されるものではない。

メチル 4- (2-クロロフェニル) -2,6- ジメチル-5- (2-オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン-2- イル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシレート、 メチル 4- (3-クロロフェニル) -2,6- ジメチル-5- (2-オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン-2- イル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシレート、 メチル 2,6- ジメチル-5- (2-オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン-2- イル) -4- (3-トリフルオロメチルフェニル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシレート、 メチル 2,6- ジメチル-4- (2-ニトロフェニル) -5- (2-オキソ-5- プロピル-1,3,2- ジオキサホスホリナン-2- イル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシ

レート、 メチル 5- (5-イソブチル- 2-オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン-2- イル) -2,6- ジメチル-4- (2-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシレート、 メチル 2,6- ジメチル-4- (2-ニトロフェニル) -5- (2-オキソ-5,5- ジ- η - プロピル-1,3,2- ジオキサホスホリナン-2- イル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシレート、 メチル 2,6- ジメチル-4- (2-ニトロフェニル) -5- (8-オキソ-7,9-ジオキサ-8- ホスファスピロ (4,5) デカン-8- イル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシレート、 メチル 2,6- ジメチル-4- (2-ニトロフェニル) -5- (2-オキソ-5- フェニル-1,3,2- ジオキサホスホリナン-2- イル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシレート、 メチル 2,6- ジメチル-4- (2-ニトロフェニル) -5- (4-メチル-2-オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン-2- イル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシレート、 メチル 2,6- ジメチル-4- (2-ニトロフェニル) -5-

(4,4,6-トリメチル- 2-オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン-2- イル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシレート、 メチル 2,6- ジメチル-4- (2-ニトロフェニル) -5- (4,4,6,6-テトラメチル- 2-オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン-2- イル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシレート、 メチル 2,6- ジメチル-5- (5-メトキシ- 2-オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン-2- イル) -4- (2-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシレート、 メチル 2,6- ジメチル-5- (5-エトキシ- 2-オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン-2- イル) -4- (2-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシレート、 メチル -5- (5-ベンジルオキシ- 2-オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン-2- イル) -2,6- ジメチル-4- (2-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシレート、 メチル 2,6- ジメチル-4- (2-ニトロフェニル) -5- (2-オキソ-1,3,2- ジオキサホスフェバン-2- イル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシレート、 メチル 2,6- ジメチル-5- (4,7-ジメチル- 2-オキソ-1,3,2- ジオキサホスフェバン-2- イル) -4- (2-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシレート。

リナン-2- イル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシレート、 メチル 5- (5,5-ジメトキシカルボニル- 2-オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン-2- イル) -2,6- ジメチル-4- (2-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシレート、 メチル 2,6- ジメチル-5- (4,5-ジメチル- 2-オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン-2- イル) -4- (2-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシレート、 メチル 2,6- ジメチル-4- (2-ニトロフェニル) -5- (2-オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリーン-2- イル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシレート、 メチル 2,6- ジメチル-4- (2-ニトロフェニル) -5- (2-オキソ-1,3,2- ジオキサホスフェバン-2- イル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシレート、 メチル 2,6- ジメチル-5- (4,7-ジメチル- 2-オキソ-1,3,2- ジオキサホスフェバン-2- イル) -4- (2-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシレート。

本発明化合物は不斉炭素を有するが、すべての光学活性体及びそれらの混合物は本発明の範囲に包含されるものである。

ラセミ化合物は所望により例えば本発明化合物が塩基の場合には光学的に活性な酸を作用させて分離し、分離した塩から光学的に活性な塩基を得ることができる。また、本発明化合物が酸の場合には光学的に活性な塩基を作用させることにより同様にして光学的に活性な酸を取得することができる。

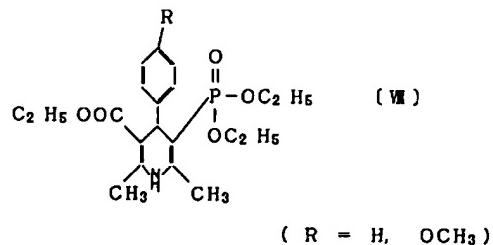
従来、1,4-ジヒドロビリジン誘導体の中でも特に、2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)1,4-ジヒドロビリジン-3,5-カルボン酸ジメチルエステル(一般名:ニフェジピン)が冠血管拡張作用、血圧降下作用などを有する化合物として知られていた。

本発明者らは、血管拡張作用、血圧降下作用を有する新規な化合物を検索した結果、一般式(I)で表わされる新規な1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボン酸エステル誘導体及びその塩類化合物が

優れた血管拡張作用及び血圧降下作用を有しており、安全性も高いことを見出し、本発明を完成したものである。

一般式(I)で表わされる誘導体の分野では下記のジヒドロビリジン化合物が知られている(Von K. Issleib, R. Wolff und M. Lengies, J. Prakt. Chemie., 318, 207~20 (1976)).

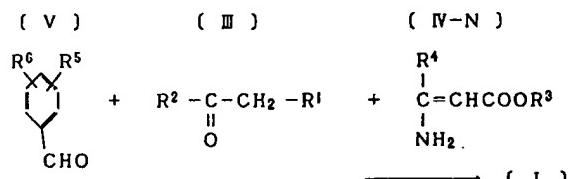
Issleibらの報告には、下記二化合物の製法のみが記載されているだけである。実際にはこれらの化合物は後述するように降圧作用は認められないものである。



本発明の目的は、1,4-ジヒドロビリジンの4位のフェニル基に種々の電気陰性基を導入すること、更にジアルキルホスホネート基を環状のホスホネート基に変換することにより、新規かつ優れた血管拡張作用並びに血圧降下作用を有する誘導体を提供する点にある。

一般式(I)で表わされる本発明化合物の主な製法を例示する。

製法1



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は前記と同じ。)

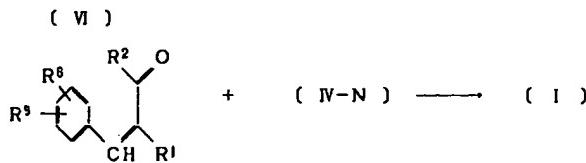
原料化合物(V)、(III)及び(IV-N)を好ましくは1:0.8:0.8~1:4:4の範囲の混合モル比で、更に好ましくは1:0.9:0.9~1:1.5:1.5の範囲で混合する。反応はメタノ

ール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、あるいは水の存在下又は非存在下に室温~150℃、好ましくは40~100℃で行われる。

反応混合物からの目的物の分離は、濃縮、抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶等の、通常の操作によって行うことができる。

更にその他の方針として、以下に反応式を例示する。これらの製法も、製法1と同様のモル比、反応溶媒、反応温度、分離操作で行うことができる。

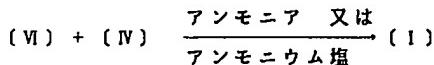
製法2



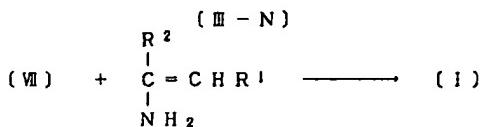
(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は前記と同じ。)

原料化合物たる (VI) は、製法 1 で用いた (V) 及び (III) を有機溶媒中脱水縮合させることによって容易に得ることができる。

製法 3

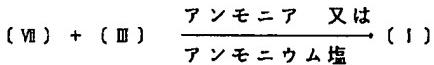


製法 4

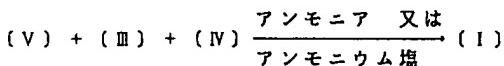


(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は前記と同じ。)

製法 5



製法 6



文献により公知の方法に従って製造することができる。(例えば、A. C. Cope, et al., J. Am. Chem. Soc., 67, 1017 (1945) 参照。)

出発物質として用いる一般式 (II-N) のエナミノエステル類も、一般式 (IV-N) の場合と同様にして製造することができる。

出発物質として用いる一般式 (V) の芳香族アルデヒド類は、文献により公知であり、又は文献により公知の方法に従って製造することができる。(例えば、E. Mosettig, Org. Reactions VII, 218 頁以下 (1954) 参照。)

出発物質として用いる一般式 (VI) のベンジリデン誘導体は、文献により公知の方法に従って製造することができるが(例えば、A. N. Pudoruk, G. E. Yastrebova and V. I. Nikitina, Zh. Obshch. Khim. 37, 510-11 (1967), R. Wolff und M. Lengies, J. Prakt. Chemie., 318, 207-20 (1976) 参照。)、後述の参考例でその製造例を示す。

出発物質として用いる一般式 (VII) のベンジリ

デン誘導体は、文献により公知であり、又は文献により公知の方法に従って製造することができる。

出発物質として用いる一般式 (III) のホスホン酸エステル類は文献により公知のものであるか又は文献により公知の方法によって製造することができる。(例えば、A. N. Pudovik and V. P. Aver'yanova, Zhur. Obshch. Doklady Akad. Nauk S. S. R., 101, 889~92 (1955)。)

出発物質として用いる一般式 (IV) のβ-ケトカルボン酸エステル類は、文献により公知であり、又は文献により公知の方法に従って製造することができる。(例えば、D. Borrmann "Umsetzung von Diketenen mit Alkoholen, Phenolen und Melcaplanen" in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie Vol. VII, 4, 230 (1968), Y. Oikawa, K. Sugano and O. Yonemitsu, J. Org. Chem., 43, 2087 (1978) 参照。)

出発物質として用いる一般式 (IV-N) のエナミノエステル類は、文献により公知であり、又は

デン誘導体は、文献により公知であり、又は文献により公知の方法に従って製造することができる。

(例えば、G. Jones, "The Knoevenagel Condensation" in Org. Reactions, Vol. XV, 204 頁以下 (1967) 参照。)

本発明に係る化合物(この中には、当然、その薬理学的に許容され得る塩が含まれる)は、すべてその毒性が極めて弱く、かつ優れた冠血管拡張作用、血圧降下作用等の血管拡張作用等を有するので、高血圧症、心不全、不整脈、狭心症、心筋梗塞、脳血管障害、末梢循環障害等の循環器系の疾病的治療剤として広く活用することができる。

本発明化合物は、公知化合物であるニフェジピン、ジルチアゼムに比べ、心筋に対する作用が弱く、反面、冠血管に対する使用が特異的であり、また一方ではニフェジピンに比べて作用の発現が緩やかでかつ作用の持続時間の長い降圧作用を有している。

本発明化合物のうちその代表的化合物について、公知化合物であるジルチアゼムと比較した冠血管

及び血圧に対する降下についての試験例を以下に示す。

1. 試験方法及び結果

(a) 冠血管拡張作用

ランゲルドルフの方法に従って摘出したモルモット心臓の定圧灌流標本に対する本発明化合物の冠動脈内投与による効果を検討した(第1表)。

なお、同様の方法で測定した公知化合物であるジルチアゼムの冠血管拡張作用の強さは、 10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} g/heart の各投与量における灌流量の増加率で、それぞれ 4、16、55% であった。これによって、本発明化合物の優れた冠血管拡張作用が明らかである。

(b) 降圧作用

無麻酔下で正常血圧ラットを用いて大腿動脈の血圧を圧力トランジューサによって測定する。本発明化合物を 1、3 及び $10\text{mg}/\text{kg}$ の投与量で経口投与し、その後の血圧の経時変化を測定し、平均動脈血圧の低下率(%)を求め、そのうちの最大降下時の血圧低下率を降圧作用として示した(第

2 表)。

なお、同様の方法で測定した公知化合物であるジルチアゼムの降圧作用は、3、10、 $30\text{mg}/\text{kg}$ の投与量で、それぞれ 0、11.2、33.0% であった。

これによって、本発明化合物の優れた降圧作用が明らかである。

なお前記(VI)式で示される化合物(Rが水素と OCH_3 の二つ)について同様の試験をしたところ、いずれも降圧作用が全く認められなかった。

c) 急性毒性

本発明化合物の毒性は弱く、 LD_{50} 値はいずれもラットにおける経口投与で $400\text{mg}/\text{kg}$ 以上であった。

本発明化合物は医薬として投与する場合、そのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば 0.1%~99.5%、好ましくは 0.5%~90% 含有する医薬組成物として、人を含む動物に投与される。

第 1 表

実施番号	灌流量 10^{-7}	灌流量增加率 10^{-6} g/h	実施番号	灌流量 10^{-7}	灌流量增加率 10^{-6} g/h
3	1.0%	1.8%	3.9	1.2%	3.1%
6	1.0	5.2	4.0	2.9	8.2
8	1.1	3.3	4.3	1.2	5.6
1.0	1.2	2.2	4.5	1.0	2.9
1.1	1.1	5.3	4.6	1.2	1.9
1.2	1.4	6.7	4.8	1.3	3.5
1.7	1.0	2.3	4.9	1.4	3.4
2.0	1.0	3.2	5.0	1.5	4.6
2.2	2.1	3.1	5.2	1.0	6.2
2.4	1.2	4.1	5.3	1.6	2.5
2.9	3.4	5.9	5.6	5.5	7.5
3.0	1.3	2.6	5.7	1.1	1.7
3.2	2.4	1.3	5.9	2.4	3.3
3.4	1.3	3.8	6.2	1.9	7.0
3.7	2.2	2.6	—	—	—

(g/h は g/heart を表わす。)

第 2 表

実施番号	降圧作用 (%)		
	10	3	$1\text{mg}/\text{kg}$
2	50.1	39.2	18.4
3	20.9	11.1	8.2
4	41.9	39.0	42.6
5	46.2	43.3	39.7
7	31.4	18.4	12.7
8	37.1	15.5	8.1
9	40.4	12.9	12.7
1.7	47.0	36.8	24.8
1.8	45.5	42.7	15.7
2.2	18.4	10.4	7.3
2.6	43.8	37.1	28.7
2.8	33.9	26.6	16.5
3.2	30.5	21.2	7.8
5.0	47.2	44.3	42.3
5.1	45.4	43.0	21.1
5.2	42.8	37.2	18.4
5.3	49.7	45.4	24.5
5.9	35.1	29.1	7.1
6.2	48.3	37.4	10.6
6.4	41.5	16.5	6.9
6.8	45.8	41.7	13.0
7.6	40.2	35.0	10.5

担体としては、固体、半固体、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。本発明医薬組成物は、経口投与、組織内投与、局所投与（経皮投与等）又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。例えば、経口投与剤型が特に好ましい。

用量は、年齢、体重、等の患者の状態、投与経路、病気の性質と程度等を考慮した上で調整することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明の有効成分量として、1日あたり、1～1000mg、好ましくは2～100mgの範囲が一般的である。場合によっては、これ以下で足りるしまた逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。多量に投与するときは、1日数回に分割して投与することが望ましい。

経口投与は固体または液状の用量単位、例えば末剤、散剤、錠剤、糖衣剤、カプセル剤、顆粒剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、ドロップ剤、舌下錠

その他の剤型によって行うことができる。

末剤は活性物質を適当な細かさにすることにより製造される。散剤は活性物質を適当な細かさと成し、次いで同様に細かくした医薬用担体、例えば澱粉、マニトールの如き可食性炭水化物その他と混合することにより製造される。必要に応じ風味剤、保存剤、分散剤、着色剤、香料その他のものを混じても良い。

カプセル剤は、まず上述のようにして粉末状となった末剤や散剤あるいは錠剤の項で述べるように顆粒化したものを、例えばゼラチンカプセルのようなカプセル外皮の中へ充填することにより製造される。滑沢剤や流動化剤、例えばコロイド状のシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、固体のポリエチレングリコールの如きものを粉末状態のものに混合し、然るのちに充填操作を行うこともできる。崩壊剤や可溶化剤、例えばカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、炭酸カルシウ

ム、炭酸ナトリウムを添加すれば、カプセル剤が摂取されたときの医薬の有効性を改善することができる。

また、本品の微粉末を植物油、ポリエチレングリコール、グリセリン、界面活性剤中に懸濁分散し、これをゼラチンシートで包んで軟カプセル剤とすることができます。錠剤は粉末混合物を作り、顆粒化もしくはスラグ化し、次いで崩壊剤又は滑沢剤を加えたのち打錠することにより製造される。

粉末混合物は、適当に粉末化された物質を上述の希釈剤やベースと混合し、必要に応じ結合剤（たとえばカルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールなど）、溶解遲延化剤（たとえばバラフィンなど）、再吸収剤（たとえば四級塩）及び／又は吸着剤（たとえばベントナイト、カオリン、リン酸ジカルシウムなど）をも併用しても良い。粉末混合物は、まず結合剤たとえばシロップ、でんぶん糊、アラビアゴム、セルロース

溶液又は高分子物質溶液で湿らせ、次いで篩を強勢通過させて顆粒とすることできる。このように粉末を顆粒化するかわりに、まず打錠機にかけたのち、得られる不完全な形態のスラグを破碎して顆粒にすることも可能である。

このようにして作られる顆粒は、滑沢剤としてステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、ミネラルオイルその他を添加することにより、互いに付着することを防ぐことができる。このように滑沢化された混合物を、次いで打錠する。また薬物は、上述のように顆粒化やスラグ化の工程を経ることなく、流動性の不活性担体と混合したのちに直接打錠しても良い。シェラックの密閉被覆から成る透明または半透明の保護被覆、糖や高分子材料の被覆、及びワックスより成る唇上被覆の如きも用いられる。

他の経口投与剤型、たとえば溶液、シロップ、エリキシルなどもまたその一定量が薬物の一定量を含有するように用量単位形態にすることができる。シロップは、化合物を適当な香味化水溶液に

溶解して製造され、またエリキシルは非毒性のアルコール性担体を用いることにより製造される。懸濁剤は化合物を非毒性担体中に分散させることにより処方される。可溶化剤や乳化剤（たとえばエトキシ化されたイソステアリルアルコール類、ポリオキシエチレンソルビトールエステル類）、保存剤、風味賦与剤（たとえばペバミント油、サッカリン）その他もまた必要に応じ添加できる。

必要とあれば、経口投与のための用量単位処方はマイクロカプセル化しても良い。該処方はまた被覆をしたり、高分子・ワックス等中にうめ込んだりすることにより作用時間の延長や持続放出をもたらすこともできる。

非経口的投与は、皮下・筋肉内又は静脈内注射用としたところの液状用量単位形態たとえば溶液や懸濁剤の形態を用いることによって行いうる。これらのものは、化合物の一定量を、注射の目的に適合する非毒性の液状担体たとえば水性や油性の媒体に懸濁し又は溶解し、次いで該懸濁液又は溶液を滅菌することにより製造される。あるいは

化合物の一定量をバイアルにとり、然るのち該バイアルとその内容物を滅菌し密閉しても良い。投与直前に溶解又は混合するために、粉末又は凍結乾燥した有効成分に添えて、予備的のバイアルや担体を準備しても良い。注射液を等張にするために非毒性の塩や塩溶液を添加しても良い。さらに安定剤、保存剤、乳化剤の如きものを併用することもできる。

直腸投与は、化合物を低融点の水に可溶又は不溶の固体たとえばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級エステル類（たとえばバルミチン酸ミリスチルエステル）及びそれらの混合物を混じた坐剤を用いることによって行いうる。

本発明化合物の製剤には、本発明に係る有効成分に加えて他の薬剤例えは、亜硝酸剤、 β 遮断剤、利尿降圧剤などを配合してもよく、又は併用しても良い。

以下に、本発明化合物の原料化合物の製造法を参考例として掲げ、また、本発明化合物の製造に係る実施例を掲げるが、本発明はこれらに限定さ

れるものではない。

参考例 1

2- アセトニル-2- オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン 10.0g と、 α - ニトロベンツアルデヒド 8.48g と、酢酸 2.0g を触媒として加え、水分除去器を付して 15 時間加熱還流する。冷後、析出する結晶を滤去し、滤液を水洗し、カセイソーダ水溶液で洗净し、20% 酸性亜硫酸ソーダ溶液で洗净し、水洗して有機層を乾燥する。減压下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、EZ 混合物として 2- (1- (3-ニトロベンジリデン) アセトニル) -2- オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン 4.5g を得る。酢酸から再結晶。 m.p. 144~145.5 °C.

I R ν (cm⁻¹) : 1695, 1610, 1525, 1350, 1270, 1055,

元素分析値 C₁₃H₁₄N₀₆P として

計算値： C : 50.17 H : 4.53 N : 4.50

実測値： C : 50.26 H : 4.66 N : 4.57

同様にして、次の化合物を得ることができた。

2- (1- (2-ニトロベンジリデン) アセトニル) -2- オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン：

m.p. 134~143 °C (酢酸エチルから再結晶)。

2- (1- (2-トリフルオロメチルベンジリデン) アセトニル) -2- オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン：

淡褐色油状物

I R (film, cm⁻¹) : 1700, 1320, 1280, 1170, 1120, 1055, 965, 815, 770,

2- (1- (2-ジフルオロメトキシベンジリデン) アセトニル) -2- オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン：

m.p. 85~87 °C (エーテル-酢酸エチルから再結晶)。

2- (1- (2,3-ジグロロベンジリデン) アセトニル) -2- オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン：

m.p. 93~95 °C (エーテル-酢酸エチルから再結晶)。

実施例 1

(a) 2-[(1-(3-ニトロベンジリデン)アセトニル]-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン5.5gと3-アミノクロトン酸メチルエステル2.1gをイソプロパノール80mlに溶解し10時間加熱還流する。反応後、反応液を減圧下に濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えて結晶化、析出する結晶を濾取する。粗結晶を酢酸エチルから再結晶して、淡黄色結晶のメチル2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-(2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート3.6gを得る。mp 221~3℃
IR (KBr, cm⁻¹) : 3290, 3230, 3110, 1710, 1650, 1535, 1505, 1350, 1250, 1220, 1100, 930, 850, 810.
NMR (CDCl_3 , δ) : 1.72~1.82 (1H, m), 2.04~2.16 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.35 (3H, d, J = 2.5Hz), 3.67 (3H, s), 3.93~4.28 (2H, m), 4.40~4.60 (2H, m), 4.86

(1H, d, J = 10.5Hz) 6.21 (1H, d, J = 5Hz), 7.38 (1H, t, J = 8Hz), 7.63 (1H, d, J = 8Hz), 8.01 (1H, m), 8.10 (1H, t, J = 2Hz)

元素分析値 (C₁₈H₂₁N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C : 52.95 H : 5.18 N : 6.86
実測値 (%) C : 52.83 H : 5.14 N : 6.68

(b) 2-アセトニル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン1.78gをメタノール10mlに溶解し、氷冷攪拌下にアンモニアガスを10分間吹き込む、反応液を室温で2時間攪拌後、減圧下にメタノールを留去する。残留物を無水エタノール10mlに溶解し、これに水素化ナトリウム(50%鉱油)100mgを加えて10分間攪拌、次いで2-(3-ニトロベンジリデン)アセト酢酸メチル2.41gと炭酸アンモニウム1gを加えて加熱還流下に8時間攪拌する。反応液を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解して5%カセイソーダ水溶液で洗浄、水洗して有機層を硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下に濃縮する。残留物をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィーに付し精製し、mp 221~3℃を示すメチル2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-(2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート0.41gを得る。

(c) 2-アセトニル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン1.78gをメタノール10mlに溶解し、氷冷攪拌下にアンモニアガスを10分間吹き込む。反応液を室温で2時間攪拌後減圧下にメタノールを留去する。残留物を無水エタノール15mlに溶解し、これに水素化ナトリウム(50%鉱油)200mgを加えて10分間攪拌、次いで3-ニトロベンツアルデヒド1.51g、アセト酢酸メチル、炭酸アンモニウム1gを加えて加熱還流下に8時間攪拌する。反応液を前記(b)と同様に後処理をして精製し、mp 221~3℃を示すメチル2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-(2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレートの淡黄色結晶3.2gを得る。mp 139~40℃。
IR (KBr, cm⁻¹) : 3290, 3220, 3100, 1695,

ヒドロピリジン3-カルボキシレート0.32gを得る。

実施例 2

2-[(1-(3-ニトロベンジリデン)アセトニル]-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン3.11gと、2-N-ベンジル-N-メチルアミノエチル3-アミノクロトンエート2.48gをイソプロパノール30mlに溶解し、8時間加熱還流する。減圧下に反応液を濃縮して残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘキサン-酢酸エチル)に付し精製する。得られた淡黄色油状物3.8gをエーテルを用いて結晶化せしめ、酢酸エチル-エーテルの混合溶媒から再結晶して、2-N-ベンジル-N-メチルアミノエチル2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-(2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレートの淡黄色結晶3.2gを得る。

IR (KBr, cm⁻¹) : 3290, 3220, 3100, 1695,

1645, 1530, 1505, 1350, 1250, 1230, 1050。
 NMR (CDCl₃, δ) : 1.68~1.80 (1H, m),
 1.95~2.15 (1H, m); 2.21 (3H, s),
 2.32 (3H, s), 2.34 (3H, d, J=2.5Hz),
 2.66 (2H, t, J=6.0Hz), 3.51 (2H, s), 3.9
 ~4.1 (2H, m), 4.20 (2H, t, J=6.0Hz),
 4.35~4.60 (2H, m), 4.89 (1H, d, J=10.5Hz),
 6.37 (1H, d, J=5Hz), 7.26 (5H, s), 7.3
 ~7.4 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=8Hz),
 7.98 (1H, d, J=8Hz), 8.10 (1H, t, J=2Hz)
 元素分析値 (C₂₇H₃₂N₃O₇Pとして)
 計算値 (%) C: 59.88 H: 5.96 N: 7.76
 実測値 (%) C: 59.80 H: 6.10 N: 7.68

実施例 3

N-ベンジル-4-ビペリジニル 2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-(2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

実施例 2 と同様に反応及び後処理をして、

カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、淡黄色油状物を得る。

MS (m/e) : M⁺ 567
 IR (film, cm⁻¹) : 3300, 3220, 3100, 1690,
 1645, 1530, 1500, 1350, 1235, 1090, 1055.

実施例 4

メチル 2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-5-(2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート:

2-(1-(2-ニトロベンジリデン)アセトニル)-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン 4.04gと、メチル 3-アミノクロトネート 1.61gを、エタノール80ml中で20時間加熱還流する。減圧下に反応液を濃縮し、残留物に酢酸エチル40mlを加えて10分間加熱攪拌して室温放置。析出結晶を濾取、酢酸エチルで洗浄し、粗結晶をエタノールから再結晶して、黄色結晶の標記化合物3.6gを得る。

mp 249~51°C

IR (KBr cm⁻¹) : 3280, 3200, 3080, 1690,
 1650, 1630, 1530, 1505, 1350, 1250, 1230, 1060,
 930, 820, 805.

NMR (CDCl₃, δ) : 1.64~1.74 (2H, m),
 2.27 (3H, s), 2.45 (3H, d, J=2.6Hz),
 3.57 (3H, s), 3.85~4.05 (2H, m), 4.20~
 4.70 (2H, m), 5.60 (1H, d, J=10.5Hz),
 6.22 (1H, d, J=6Hz), 7.20~7.29 (1H, m);
 7.40~7.56 (2H, m), 7.70 (1H, d, J=8.0Hz)

元素分析値 (C₁₈H₂₁N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C: 52.95 H: 5.18 N: 6.86
 実測値 (%) C: 52.81 H: 5.24 N: 6.81

実施例 5

エチル 2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-5-(2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート:

実施例 4 と同様に反応後処理をして、黄色結晶の標記化合物を得る。

mp 173~5°C (酢酸エチルから再結晶)

IR (KBr cm⁻¹) : 3280, 3210, 3100, 1700,
 1640, 1535, 1500, 1355, 1310, 1253, 1110, 1060.
 NMR (CDCl₃, δ) : 1.19 (3H, t, J=7Hz),
 1.67~1.76 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.41
 (3H, d, J=2Hz), 3.86~4.35 (6H, m), 5.68
 (1H, d, J=10.5Hz), 6.48 (1H, d, J=5Hz),
 7.20~7.28 (1H, m), 7.40~7.56 (2H, m),
 7.75 (1H, d-d, J=1.8Hz)

元素分析値 (C₁₉H₂₃N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C: 54.03 H: 5.49 N: 6.63

実測値 (%) C: 53.83 H: 5.57 N: 6.68

以下実施例 1~5 と同様にして、実施例 6~74 の化合物を得ることができた。

実施例 6

イソプロピル 2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-5-(2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート;

融点 159~61°C

元素分析値 (C₂₀H₂₅N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C : 55.05 H : 5.77 N : 6.42
実測値 (%) C : 55.06 H : 5.90 N : 6.40

実施例7
メチル 2,6-ジメチル-5- (5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート；融点 208~9 °C

元素分析値 (C₂₀H₂₅N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C : 55.05 H : 5.77 N : 6.42
実測値 (%) C : 55.08 H : 5.76 N : 6.33

実施例8
メチル 2,6-ジメチル-5- (5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート；融点 154~6 °C

元素分析値 (C₂₁H₂₇N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C : 56.00 H : 6.04 N : 6.22
実測値 (%) C : 56.33 H : 6.06 N : 5.91

実施例9

2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチル 2,6-ジメチル-5- (5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート；融点 125~6 °C

元素分析値 (C₂₉H₃₆N₃O₇P · 1/2H₂Oとして)

計算値 (%) C : 60.20 H : 6.45 N : 7.26
実測値 (%) C : 60.21 H : 6.64 N : 7.07

実施例10

2-N,N-ジメチルアミノエチル 2,6-ジメチル-5- (5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート；融点 96~8 °C

元素分析値 (C₂₃H₃₂N₃O₇Pとして)

計算値 (%) C : 55.98 H : 6.54 N : 8.52
実測値 (%) C : 55.66 H : 6.78 N : 8.38

実施例11

2-n-プロポキシエチル 2,6-ジメチル-5- (5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート；融点 163~4 °C

元素分析値 (C₂₄H₃₃N₂O₈Pとして)

計算値 (%) C : 56.69 H : 6.54 N : 5.51
実測値 (%) C : 56.60 H : 6.78 N : 5.52

実施例12

2-ベンジルオキシエチル 2,6-ジメチル-5- (5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート；融点 166~7 °C

元素分析値 (C₂₈H₃₃N₂O₈Pとして)

計算値 (%) C : 60.43 H : 5.98 N : 5.03
実測値 (%) C : 60.10 H : 5.98 N : 5.03

実施例13

2-メトキシ-1-メトキシメチルエチル 2,

6-ジメチル-5- (5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート；融点 174~5 °C

元素分析値 (C₂₄H₃₃N₂O₉Pとして)

計算値 (%) C : 54.96 H : 6.34 N : 5.34
実測値 (%) C : 54.61 H : 6.55 N : 5.17

実施例14

2-ビリジルメチル 2,6-ジメチル-5- (5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート；融点 195~6 °C

元素分析値 (C₂₆H₂₈N₃O₇P · 1/2H₂Oとして)

計算値 (%) C : 57.47 H : 5.59 N : 8.04
実測値 (%) C : 57.65 H : 5.53 N : 8.10

実施例15

メチル 2,6-ジメチル-5- (5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-

-イル) -4- (2-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロビリジン-3- カルボキシレート；融点 249~51℃

元素分析値 (C₂₀H₂₅N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C : 55.05 H : 5.77 N : 6.42

実測値 (%) C : 54.83 H : 5.88 N : 6.38

実施例16

メチル・2,6-ジメチル-5- (4,6-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロビリジン-3- カルボキシレート；融点 198~200℃

元素分析値 (C₂₀H₂₅N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C : 55.05 H : 5.77 N : 6.42

実測値 (%) C : 54.83 H : 5.88 N : 6.38

実施例17

2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチル
2,6-ジメチル-5- (4,6-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル)
-4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロビ

リジン-3- カルボキシレート；油状物質

M S (m/e) ; M⁺ 569

実施例18

メチル 2,6-ジメチル-5- (4,6-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -4- (2-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロビリジン-3- カルボキシレート；融点 125~35℃

元素分析値 (C₂₀H₂₅N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C : 55.05 H : 5.77 N : 6.42

実測値 (%) C : 54.83 H : 5.88 N : 6.38

実施例19

メチル 2,6-ジメチル-5- (4(R),6(R)-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロビリジン-3- カルボキシレート；融点 225~6℃

(α)_D = -24.67 (C = 0.762, エタノール)

元素分析値 (C₂₀H₂₅N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C : 55.05 H : 5.77 N : 6.42

実測値 (%) C : 54.98 H : 5.80 N : 6.43

実施例20

2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチル
2,6-ジメチル-5- (4(R),6(R)-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロビリジン-3- カルボキシレート；淡黄色油状物質。

M S (m/e) ; M⁺ 569

(α)_D = 9.40 (C = 1.340, エタノール)

実施例21

メチル 5- (5,5-ジエチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -2,6-ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロビリジン-3- カルボキシレート；融点 223~4℃

元素分析値 (C₂₂H₂₉N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C : 56.89 H : 6.29 N : 6.03

実測値 (%) C : 56.77 H : 6.46 N : 5.99

実施例22

2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチル

5- (5,5-ジエチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -2,6-ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロビリジン-3- カルボキシレート；融点 171~2℃

元素分析値 (C₃₁H₄₀N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C : 62.30 H : 6.75 N : 7.03

実測値 (%) C : 62.30 H : 6.95 N : 6.99

実施例23

エチル 5- (5,5-ジエチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -2,6-ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロビリジン-3- カルボキシレート；融点 151~2℃

元素分析値 (C₂₃H₃₁N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C : 57.74 H : 6.53 N : 5.85

実測値 (%) C : 57.90 H : 6.85 N : 5.80

実施例24

メチル 5- (5,5-ジエチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -2,6-

ジメチル-4- (2-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシレート；
融点 234～5℃
元素分析値 (C₂₂H₂₉N₂O₇Pとして)
計算値 (%) C : 56.89 H : 6.29 N : 6.03
実測値 (%) C : 56.70 H : 6.39 N : 6.04
実施例25
エチル 5- (5,5-ジエチル-2- オキソ-1,3-2- ジオキサホスホリナン-2- イル) -2,6- ジメチル-4- (2-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシレート；
融点 201～3℃
元素分析値 (C₂₃H₃₁N₂O₇Pとして)
計算値 (%) C : 57.74 H : 6.53 N : 5.85
実測値 (%) C : 57.67 H : 6.64 N : 5.83
実施例26
メチル 5- (5-メチル-2- オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン-2- イル) -2,6- ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシレート；

融点 177～9℃
元素分析値 (C₁₉H₂₃N₂O₇Pとして)
計算値 (%) C : 54.03 H : 5.49 N : 6.63
実測値 (%) C : 53.72 H : 5.63 N : 6.45
実施例27
2- (N-ベンジル-N- メチルアミノ) エチル 2,6-ジメチル -5- (5-メチル-2- オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン-2- イル) -4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシレート；
融点 156～8℃
元素分析値 (C₂₈H₃₄N₃O₇Pとして)
計算値 (%) C : 60.54 H : 6.17 N : 7.56
実測値 (%) C : 60.24 H : 6.41 N : 7.39
実施例28
メチル 5- (5-エチル-2- オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン-2- イル) -2,6- ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシレート；
融点 122～3℃

元素分析値 (C₂₀H₂₅N₂O₇Pとして)
計算値 (%) C : 55.05 H : 5.78 N : 6.42
実測値 (%) C : 54.66 H : 5.83 N : 6.43
実施例29
2- (N-ベンジル-N- メチルアミノ) エチル 5- (5-エチル-2- オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン-2- イル) -2,6- ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシレート；融点 145～6℃
元素分析値 (C₂₈H₃₆N₃O₇Pとして)
計算値 (%) C : 61.15 H : 6.37 N : 7.38
実測値 (%) C : 60.95 H : 6.48 N : 7.28
実施例30
メチル 5- (5-エチル-2- オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン-2- イル) -2,6- ジメチル-4- (2-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシレート；
融点 163～4℃
元素分析値 (C₂₀H₂₅N₂O₇P
· 1/2H₂Oとして)

計算値 (%) C : 54.48 H : 5.83 N : 6.35
実測値 (%) C : 54.61 H : 5.91 N : 6.38
実施例31
メチル 2,6- ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -5- (5-イソプロピル-2- オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン-2- イル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシレート；
融点 94～6℃
元素分析値 (C₂₁H₂₇N₂O₇P
· 1/2H₂Oとして)
計算値 (%) C : 55.44 H : 6.09 N : 6.16
実測値 (%) C : 55.55 H : 6.18 N : 6.15
実施例32
エチル 2,6- ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -5- (5-イソプロピル-2- オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン-2- イル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボキシレート；
融点 127～30℃
元素分析値 (C₂₂H₂₉N₂O₇Pとして)
計算値 (%) C : 56.89 H : 6.29 N : 6.03
実測値 (%) C : 56.84 H : 6.31 N : 6.03

実施例33

2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチル
2,6-ジメチル-5- (5-イソプロビル-2-
オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イ
ル) -4- (3-ニトロフェニル) -1,4-ジヒド
ロビリジン-3-カルボキシレート；

融点 161~2°C

元素分析値 (C₃₀H₃₈N₃O₇Pとして)

計算値 (%) C : 61.74 H : 6.56 N : 7.20

実測値 (%) C : 61.54 H : 6.75 N : 7.08

実施例34

メチル 2,6-ジメチル-5- (5-イソプロ
ビル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナ
ン-2-イル) -4- (2-ニトロフェニル) -1,4
-ジヒドロビリジン-3-カルボキシレート；

融点 182~4°C

元素分析値 (C₂₁H₂₇N₂O₇P

·%H₂Oとして)

計算値 (%) C : 54.90 H : 6.14 N : 6.10

実測値 (%) C : 54.75 H : 6.24 N : 6.11

実施例35

エチル 2,6-ジメチル-5- (5-イソプロ
ビル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナ
ン-2-イル) -4- (2-ニトロフェニル) -1,4
-ジヒドロビリジン-3-カルボキシレート；

融点 156~8°C

元素分析値 (C₂₂H₂₉N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C : 56.89 H : 6.29 N : 6.03

実測値 (%) C : 56.88 H : 6.45 N : 5.87

実施例36

メチル 2,6-ジメチル-4- (3-ニトロフェ
ニル) -5- (7-オキソ-6,8-ジオキサ-7-ホ
スファスピロ (3,5) ノナン-7-イル) -1,4
-ジヒドロビリジン-3-カルボキシレート；

融点 217~9°C

元素分析値 (C₂₁H₂₅N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C : 56.25 H : 5.62 N : 6.25

実測値 (%) C : 56.02 H : 5.81 N : 6.11

実施例37

2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチル

2,6-ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -5
- (7-オキソ-6,8-ジオキサ-7-ホスファス
ピロ (3,5) ノナン-7-イル) -1,4-ジヒド
ロビリジン-3-カルボキシレート；

融点 188~9°C

元素分析値 (C₃₀H₃₆N₃O₇Pとして)

計算値 (%) C : 61.95 H : 6.24 N : 7.22

実測値 (%) C : 61.83 H : 6.39 N : 7.22

実施例38

メチル 2,6-ジメチル-4- (2-ニトロフェ
ニル) -5- (7-オキソ-6,8-ジオキサ-7-ホ
スファスピロ (3,5) ノナン-7-イル) -1,4
-ジヒドロビリジン-3-カルボキシレート；

融点 174~7°C

元素分析値 (C₂₁H₂₅N₂O₇P

·%H₂Oとして)

計算値 (%) C : 55.69 H : 5.68 N : 6.19

実測値 (%) C : 55.73 H : 5.75 N : 6.11

実施例39

エチル 2,6-ジメチル-4- (2-ニトロフェ

ニル) -5- (7-オキソ-6,8-ジオキサ-7-ホ
スファスピロ (3,5) ノナン-7-イル) -1,4
-ジヒドロビリジン-3-カルボキシレート；

融点 125~8°C

元素分析値 (C₂₂H₂₇N₂O₇Pとして)

·%iso-Pr₂Oとして)

計算値 (%) C : 57.84 H : 6.30 N : 5.74

実測値 (%) C : 57.77 H : 6.54 N : 5.53

実施例40

メチル 2,6-ジメチル-4- (3-ニトロフェ
ニル) -5- (3-オキソ-2,4-ジオキサ-3-ホ
スファスピロ (5,5) ウンデカン-3-イル)
-1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボキシレ
ト；融点 199~200°C

元素分析値 (C₂₃H₂₉N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C : 57.98 H : 6.13 N : 5.88

実測値 (%) C : 57.80 H : 6.23 N : 5.81

実施例41

2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチル
2,6-ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -5

特開昭60-248693(20)

- (3-オキソ-2,4- ジオキサ-3- ホスファス
ピロ [5,5] ウンデカン-3- イル) -1,4- ジ
ヒドロビリジン-3- カルボキシレート；
融点 198~200℃
元素分析値 (C₂₂H₄₀N₂O₇Pとして)
計算値 (%) C : 58.77 H : 6.37 N : 5.71
実測値 (%) C : 58.74 H : 6.50 N : 5.67

実施例42

メチル 2,6-ジメチル-4- (2-ニトロフェ
ニル) -5- (3-オキソ-2,4- ジオキサ-3- ホ
スファスピロ [5,5] ウンデカン-3- イル)
-1,4- ジヒドロビリジン-3- カルボキシレー
ト；融点 136~7℃
元素分析値 (C₂₃H₂₈N₂O₇Pとして)
計算値 (%) C : 57.98 H : 6.13 N : 5.88
実測値 (%) C : 57.70 H : 6.41 N : 5.53

実施例43

エチル 2,6-ジメチル-4- (2-ニトロフェ
ニル) -5- (3-オキソ-2,4- ジオキサ-3- ホ
スファスピロ [5,5] ウンデカン-3- イル)

融点 142~3℃

元素分析値 (C₂₃H₄₀N₂O₇Pとして)
計算値 (%) C : 57.81 H : 5.88 N : 6.13
実測値 (%) C : 57.67 H : 6.12 N : 6.06

実施例46

メチル 5- (5,5-ジエトキシカルボニル-2-
-オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン-2-
-イル) -2,6- ジメチル-4- (2-ニトロフェニ
ル) -1,4- ジヒドロビリジン-3- カルボキシ
レート；融点 198~9℃

元素分析値 (C₂₄H₂₈N₂O₇Pとして)
計算値 (%) C : 52.18 H : 5.29 N : 5.07
実測値 (%) C : 52.12 H : 5.36 N : 5.09

実施例47

メチル 2,6-ジメチル-4- (3-ニトロフェ
ニル) -5- (2-オキソ-4,4,5,5- テトラメ
チル-1,3,2- ジオキサホスホリン-2- イル)
-1,4- ジヒドロビリジン-3- カルボキシレー
ト；融点 236~7℃

元素分析値 (C₂₁H₂₇N₂O₇Pとして)

-1,4- ジヒドロビリジン-3- カルボキシレー
ト；融点 138~40℃

元素分析値 (C₂₄H₃₁N₂O₇Pとして)
計算値 (%) C : 58.77 H : 6.37 N : 5.71

実測値 (%) C : 58.74 H : 6.50 N : 5.67

実施例44

メチル 5- (5,5-ジエトキシカルボニル-2-
-オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン-2-
-イル) -2,6- ジメチル-4- (3-ニトロフェニ
ル) -1,4- ジヒドロビリジン-3- カルボキシ
レート；融点 216~7℃

元素分析値 (C₂₄H₂₈N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C : 52.18 H : 5.29 N : 5.07

実測値 (%) C : 52.05 H : 5.46 N : 5.06

実施例45

2- (N-ベンジル-N- メチルアミノ) エチル
5- (5,5-ジエトキシカルボニル-2- オキソ
-1,3,2- ジオキサホスホリナン-2- イル) -2
,6- ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1,4
- ジヒドロビリジン-3- カルボキシレート；

計算値 (%) C : 56.00 H : 6.04 N : 6.22

実測値 (%) C : 56.04 H : 6.24 N : 6.22

実施例48

2- (N-ベンジル-N- メチルアミノ) エチル
2,6- ジメチル-4- (3-ニトロフェニル)
-5- (2-オキソ-4,4,5,5- テトラメチル-1,3
,2- ジオキサホスホリン-2- イル) -1,4- ジ
ヒドロビリジン-3- カルボキシレート；融点
186~8℃

元素分析値 (C₃₀H₃₈N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C : 61.74 H : 6.56 N : 7.20

実測値 (%) C : 61.71 H : 6.69 N : 7.12

実施例49

2-n-プロポキシエチル 2,6- ジメチル-4
- (3-ニトロフェニル) -5- (2-オキソ-4,4
,5,5- テトラメチル-1,3,2- ジオキサホスホ
リン-2- イル) -1,4- ジヒドロビリジン-3-
カルボキシレート；融点 169~70℃

元素分析値 (C₂₅H₃₅N₂O₈Pとして)

計算値 (%) C : 57.47 H : 6.75 N : 5.36

実測値 (%) C : 57.37 H : 6.95 N : 5.37

特開昭60-248693(21)

実施例50

メチル 2,6- ジメチル-5 - (2-オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン-2- イル) -4- (2-トリフルオロメチルフェニル) -1,4- ジヒドロビリジン-3- カルボキシレート；
融点 209~11℃

元素分析値 (C₁₉H₂₁F₃N₀S Pとして)

計算値 (%) C : 52.91 H : 4.91 N : 3.25

実測値 (%) C : 52.94 H : 5.15 N : 3.16

実施例51

エチル 2,6- ジメチル-5 - (2-オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン-2- イル) -4- (2-トリフルオロメチルフェニル) -1,4- ジヒドロビリジン-3- カルボキシレート；
融点 175~ 7℃

元素分析値 (C₂₀H₂₃F₃N₀S Pとして)

計算値 (%) C : 53.94 H : 5.21 N : 3.14

実測値 (%) C : 53.77 H : 5.30 N : 3.27

実施例52

2- (N-ベンジル-N- メチルアミノ) エチル

2,6- ジメチル-5 - (5-オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン-2- イル) -4- (2-トリフルオロメチルフェニル) -1,4- ジヒドロビリジン-3- カルボキシレート；淡黄色油状物
MS (n/e) ; M⁺ 564

実施例53

メチル 4- (2-ジフルオロメトキシフェニル) -2,6- ジメチル-5 - (2-オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン-2- イル) -1,4- ジヒドロビリジン-3- カルボキシレート；

融点 192~ 3℃

元素分析値 (C₁₈H₂₂F₂N₀S Pとして)

計算値 (%) C : 53.15 H : 5.16 N : 3.06

実測値 (%) C : 53.15 H : 5.28 N : 3.25

実施例54

エチル 4- (2-ジフルオロメトキシフェニル) -2,6- ジメチル-5 - (2-オキソ-1,3,2- ジオキサホスホリナン-2- イル) -1,4- ジヒドロビリジン-3- カルボキシレート；

融点 191~ 2℃

元素分析値 (C₂₀H₂₄F₂N₀S Pとして)

計算値 (%) C : 54.18 H : 5.46 N : 3.16

実測値 (%) C : 54.12 H : 5.65 N : 3.14

実施例55

2- (N-ベンジル-N- メチルアミノ) エチル
4- (2-ジフルオロメトキシフェニル) -2,6-
- ジメチル-5 - (2-オキソ-1,3,2- ジオキサ
ホスホリナン-2- イル) -1,4- ジヒドロビリ
ジン-3- カルボキシレート；淡褐色油状物
MS (n/e) ; M⁺ 562

実施例56

メチル 4- (2,3-ジクロロフェニル) -2,6-
- ジメチル-5 - (2-オキソ-1,3,2- ジオキサ
ホスホリナン-2- イル) -1,4- ジヒドロビリ
ジン-3- カルボキシレート；
融点 275~ 7℃

元素分析値 (C₁₉H₂₀Cl₂N₀S Pとして)

計算値 (%) C : 50.02 H : 4.66 N : 3.24

実測値 (%) C : 50.00 H : 4.74 N : 3.18

実施例57

エチル 4- (2,3-ジクロロフェニル) -2,6-
- ジメチル-5 - (2-オキソ-1,3,2- ジオキサ
ホスホリナン-2- イル) -1,4- ジヒドロビリ
ジン-3- カルボキシレート；

融点 265~ 7℃

元素分析値 (C₁₉H₂₂Cl₂N₀S Pとして)

計算値 (%) C : 51.14 H : 4.97 N : 3.14

実測値 (%) C : 51.01 H : 4.95 N : 3.11

実施例58

メチル 4- (2,3-ジクロロフェニル) -2,6-
- ジメチル-5 - (5,5-ジメチル- 2-オキソ-1
,3,2- ジオキサホスホリナン-2- イル) -1,4-
- ジヒドロビリジン-3- カルボキシレート；
融点 167~ 8℃

元素分析値 (C₂₀H₂₄Cl₂N₀S Pとして)

計算値 (%) C : 52.19 H : 5.26 N : 3.14

実測値 (%) C : 52.21 H : 5.31 N : 3.12

実施例59

2- (N-ベンジル-N- メチルアミノ) エチル

4- (2,3-ジクロロフェニル) -2,6-ジメチル-5- (5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボキシレート；融点 197～8℃

元素分析値 (C₂₃H₃₅Cl₂N₀₆Pとして)

計算値 (%) C : 58.69 H : 5.94 N : 4.72

実測値 (%) C : 58.53 H : 6.04 N : 4.61

実施例60

メチル 2,6-ジメチル-5- (5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -4- (2-トリフルオロメチルフェニル) -1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボキシレート；融点 210～2℃

元素分析値 (C₂₁H₂₆F₃N₀₆Pとして)

計算値 (%) C : 54.90 H : 5.49 N : 3.09

実測値 (%) C : 54.91 H : 5.58 N : 3.08

実施例61

エチル 2,6-ジメチル-5- (5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン

-2-イル) -4- (2-トリフルオロメチルフェニル) -1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボキシレート；融点 223～5℃

元素分析値 (C₂₂H₂₇F₃N₀₆Pとして)

計算値 (%) C : 55.82 H : 5.75 N : 2.96

実測値 (%) C : 55.94 H : 5.89 N : 2.97

実施例62

2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチル 2,6-ジメチル-5- (5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -4- (2-トリフルオロメチルフェニル) -1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボキシレート；淡褐色油状物質。

M.S. (m/e) ; M⁺ 592

実施例63

メチル 4- (2-ジフルオロメトキシフェニル) -2,6-ジメチル-5- (5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボキシレート；融点 217～8℃

元素分析値 (C₂₁H₂₆F₂N₀₆Pとして)

計算値 (%) C : 55.14 H : 5.73 N : 3.06

実測値 (%) C : 55.31 H : 5.91 N : 3.02

実施例64

2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチル 4- (2-ジフルオロメトキシフェニル) -2,6-ジメチル-5- (5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボキシレート；淡黄色油状物質。

M.S. (m/e) ; M⁺ 590

実施例65

エチル 2,6-ジメチル-5- (4,6-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -4- (2-ニトロフェニル) -1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボキシレート；融点 228～30℃

元素分析値 (C₂₁H₂₇N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C : 56.00 H : 6.04 N : 6.22

実測値 (%) C : 56.05 H : 6.08 N : 6.17

実施例66

メチル 2,6-ジメチル-4- (2-ニトロフェニル) -5- (2-オキソ-4,7-ジヒドロ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボキシレート；融点 221～25℃

元素分析値 (C₁₉H₂₁N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C : 54.29 H : 5.04 N : 6.66

実測値 (%) C : 54.33 H : 5.04 N : 6.59

実施例67

t-ブチル 2,6-ジメチル-4- (2-ニトロフェニル) -5- (2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボキシレート；融点 120～4℃

元素分析値 (C₂₁H₂₇N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C : 56.00 H : 6.04 N : 6.22

実測値 (%) C : 55.93 H : 6.13 N : 6.21

実施例68

シクロプロピルメチル 2,6-ジメチル-4-

- (2-ニトロフェニル) -5 - (2-オキソ-1,3-ジオキサホスホリナン-2-イル) -1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボキシレート；融点 206~8℃
元素分析値 (C₂₁H₂₅N₂O₇Pとして)
計算値 (%) C : 56.25 H : 5.62 N : 6.25
実測値 (%) C : 56.31 H : 5.56 N : 6.32

実施例69

シクロプロビルメチル 2,6-ジメチル-5- (2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -4- (2-トリフルオロメチルフェニル) -1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボキシレート；融点 225~5.5℃
元素分析値 (C₂₂H₂₅F₃N₂O₆Pとして)
計算値 (%) C : 56.05 H : 5.35 N : 2.97
実測値 (%) C : 56.02 H : 5.51 N : 2.98

実施例70

2,2-エチレンジオキシプロビル 2,6-ジメチル-4- (2-ニトロフェニル) -5 - (2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル)

計算値 (%) C : 59.17 H : 4.97 N : 2.76
実測値 (%) C : 59.24 H : 5.05 N : 2.67

実施例73

シクロペンチル 2,6-ジメチル-5- (2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -4- (2-トリフルオロメチルフェニル) -1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボキシレート；融点 236~8℃

元素分析値 (C₂₃H₂₇F₃N₂O₆Pとして)
計算値 (%) C : 56.91 H : 5.61 N : 2.89
実測値 (%) C : 56.72 H : 5.70 N : 2.79

実施例74

アリル 2,6-ジメチル-5- (2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -4- (2-トリフルオロメチルフェニル) -1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボキシレート；融点 192~3℃

元素分析値 (C₂₁H₂₃F₃N₂O₆Pとして)
計算値 (%) C : 55.15 H : 5.07 N : 3.06
実測値 (%) C : 55.55 H : 5.17 N : 3.07

実施例75

-1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボキシレート；融点 126~7.5℃
元素分析値 (C₂₂H₂₇N₂O₈Pとして)
計算値 (%) C : 53.44 H : 5.50 N : 5.67
実測値 (%) C : 53.06 H : 5.37 N : 5.67

実施例71

2,2-エチレンジオキシプロビル 2,6-ジメチル-5- (2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -4- (2-トリフルオロメチルフェニル) -1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボキシレート；融点 188~9.5℃
元素分析値 (C₂₃H₂₇F₃N₂O₇Pとして)
計算値 (%) C : 53.39 H : 5.26 N : 2.71
実測値 (%) C : 53.57 H : 5.28 N : 2.70

実施例72

ベンジル 2,6-ジメチル-5- (2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -4- (2-トリフルオロメチルフェニル) -1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボキシレート；融点 197~8℃

元素分析値 (C₂₅H₂₅F₃N₂O₆Pとして)

2-オキソプロビル 2,6-ジメチル-4- (2-ニトロフェニル) -5 - (2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボキシレート；

2,2-エチレンジオキシプロビル 2,6-ジメチル-4- (2-ニトロフェニル) -5 - (2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル) -1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボキシレート 2.3g を10% 塩酸 2.5mlを含むエタノール溶液 20 mlとともに6時間還流する。後、減圧下に溶媒を留去し、残留物を塩化メチレンに溶解して硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を留去する。残留物をシリカゲルカラムクロマトに付し、精製、淡黄色非結晶性粉末として標記化合物を 1.6g 得た。

I R (KBr, cm⁻¹) : 3300, 3225, 3100, 1735, 1705, 1650, 1535, 1505, 1360, 1240, 1110, 1055, 930。

元素分析値 (C₂₀H₂₃N₂O₈Pとして)

計算値 (%) C : 53.34 H : 5.15 N : 6.22
実測値 (%) C : 53.34 H : 5.43 N : 5.97

手続補正書(自発)(1)

昭和59年5月28日

実施例76

2-オキソプロビル 2,6-ジメチル-5-(
2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-
イル)-4-(2-トリフルオロメチルフェニル
)-1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボキシレ
ート;

2,2-エチレンジオキシプロビル 2,6-ジ
メチル-5-(2-オキソ-1,3;2-ジオキサホス
ホリナン-2-イル)-4-(2-トリフルオロメ
チルフェニル)-1,4-ジヒドロビリジン-3-
カルボキシレート 2.5g を、実施例75と同様
に反応及び後処理を行い、無色非結晶性粉末
として標記化合物 1.88gを得た。

IR (KBr, cm⁻¹) : 3280, 3220, 3100,
1735, 1700, 1640, 1500, 1310, 1230, 1150,
1100, 1050.

元素分析値 (C₂₁H₂₃F₃N₀₆Pとして)

計算値 (%) C : 53.28 H : 4.90 N : 2.96

実測値 (%) C : 53.47 H : 5.24 N : 2.84

出願人 日本新薬株式会社

代理人 弁理士 片岡 宏

特許庁長官 若杉 和夫 殿

1. 事件の表示

昭和59年特許願第079560号

2. 発明の名称

ビリジン誘導体及び製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

名称 (415) 日本新薬株式会社

取締役社長 森下 弘

4. 代理人

居所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

日本新薬株式会社内

氏名 (6136) 弁理士 片岡 宏

特許庁
59.5.30

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

(1) 明細書第41頁に掲げる第1表中、「実施例番号32」の行の「灌流量増加率10⁻⁶g/h」の欄に「13」とあるのを、「77」に訂正する。

以上

手続補正書(自発)(2)

昭和59年5月28日

特許庁長官 若杉 和夫 殿

1. 事件の表示

昭和59年特許願第079560号

2. 発明の名称

ビリジン誘導体及び製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

名称 (415) 日本新薬株式会社

取締役社長 森下 弘

4. 代理人

居所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

日本新薬株式会社内

氏名 (6136) 弁理士 片岡 宏

特許庁
59.5.30

特開昭60-248693(25)

手続補正書(自発) (3)

昭和59年5月28日

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

(1) 明細書第49頁第5行の「8.48g」と「と、」
との間に、以下の文を挿入する。

「をトルエン 120mlに溶解し、ビペリジン 1.0g」

以上

特許庁長官 若杉 和夫 殿

1. 事件の表示

昭和59年特許願第079560号

2. 発明の名称

ビリジン誘導体及び製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

名称 (415) 日本新薬株式会社

取締役社長 森下 弘

4. 代理人

居所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

日本新薬株式会社内

氏名 (6136) 弁理士 片岡



特許庁

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

(1) 明細書第28頁第10行に「8-オキソ-7,9-ジ
オキサ…」とあるのを、「8-オキソ-7,9-ジオキサ
…」に訂正する。

以上

手続補正書(自発) (4)

昭和59年5月28日

特許庁長官 若杉 和夫 殿

1. 事件の表示

昭和59年特許願第079560号

2. 発明の名称

ビリジン誘導体及び製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

名称 (415) 日本新薬株式会社

取締役社長 森下 弘

4. 代理人

居所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

日本新薬株式会社内

氏名 (6136) 弁理士 片岡



特開昭60-248693(26)

手続補正書(自発)(5)

昭和59年5月28日

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

(1) 明細書第37頁第4行に「(Ⅱ-N)」とあるのを、「(Ⅲ-N)」に訂正する。

以上

特許庁長官 若杉 和夫 殿

1. 事件の表示

昭和59年特許願第079560号

2. 発明の名称

ビリジン誘導体及び製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

名称 (415) 日本新薬株式会社

取締役社長 森下 弘

4. 代理人

居所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

日本新薬株式会社内

氏名 (6136) 弁理士 片岡 宏



特許庁

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

(1) 明細書第49頁第13行から第14行にかけて
「酢酸」とあるのを、「酢酸エチル」に訂正する。

以上

手続補正書(自発)(6)

昭和59年5月28日

特許庁長官 若杉 和夫 殿

1. 事件の表示

昭和59年特許願第079560号

2. 発明の名称

ビリジン誘導体及び製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

名称 (415) 日本新薬株式会社

取締役社長 森下 弘

4. 代理人

居所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

日本新薬株式会社内

氏名 (6136) 弁理士 片岡 宏



特許庁

手続補正書(自発)(7)
昭和59年5月8日

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

- (1) 明細書第49頁最終行に「N:4.57」とあるのを、「N:4.54」に訂正する。
- (2) 明細書第58頁第3行の末尾「1110,1060.」の前に「1253.」とあるのを、「1235.」に訂正する。
- (3) 明細書第80頁第13行に「N:3.06」とあるのを、「N:3.26」に訂正する。
- (4) 明細書第82頁下から4行目に「N:3.14」とあるのを、「N:3.04」に訂正する。
- (5) 明細書第83頁第6行に、「C₂₉H₃₅Cl₂N₂O₅Pとして」とあるのを、「C₂₉H₃₅Cl₂N₂O₅Pとして」とあるのを、に訂正する。
- (6) 明細書第89頁下から2行目に「N:3.07」とあるのを、「N:3.04」に訂正する。

以上

特許庁長官 若杉 和夫 殿

1. 事件の表示

昭和59年特許願第079560号

2. 発明の名称

ピリジン誘導体及び製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

名称 (415) 日本新薬株式会社

取締役社長 森下 弘




5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

- (1) 明細書第59頁第14行に「メチル 2,6-ジメチル…」とあるのを、「エチル 2,6-ジメチル…」に訂正する。

以上

手続補正書(自発)(8)

昭和59年5月28日

特許庁長官 若杉 和夫 殿

1. 事件の表示

昭和59年特許願第079560号

2. 発明の名称

ピリジン誘導体及び製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

名称 (415) 日本新薬株式会社

取締役社長 森下 弘




4. 代理人

居所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

日本新薬株式会社内

氏名 (6136) 弁理士 片岡




手続補正書(自発) (9)

昭和59年5月28日



特許庁長官 若杉 和夫 殿

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

- (1) 明細書第86頁第4行に「ジオキサホスホリナ
ン」とあるのを、「ジオキサホスフェピン」に訂正
する。

以上

1. 事件の表示

昭和59年特許願第079560号

2. 発明の名称

ピリジン誘導体及び製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

名称 (415) 日本新薬株式会社

取締役社長 森下 弘

4. 代理人

居所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

日本新薬株式会社内

氏名 (6136) 弁理士 片岡 宏

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

- (1) 明細書第86頁第6行に「融点 221~25℃」と
あるのを、「融点 221~2.5℃」に訂正する。

以上

手続補正書(自発)

昭和59年5月30日

特許庁長官 若杉 和夫 殿



1. 事件の表示

昭和59年特許願第079560号

2. 発明の名称

ピリジン誘導体及び製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

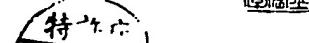
名称 (415) 日本新薬株式会社

取締役社長 森下 弘

4. 代理人

居所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

日本新薬株式会社内

氏名 (6136) 弁理士 片岡 宏
特許庁
59.6.1

5. 補正の対象

明細書の特許請求の範囲の欄及び発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

(1) 特許請求の範囲の補正。

明細書第3頁下から3行目の中ほどに「Xか」とあるのを「Xが」に訂正し、同9頁第9行にも「Xか」とあるのを「Xが」に訂正し、同15頁第5行にも「Xか」とあるのを「Xが」に訂正して、特許請求の範囲を別紙の通りとする（別紙には、これらの訂正をした後の特許請求の範囲を掲げました）。

(2) 明細書第19頁下から5行目に「Xか」とあるのを「Xが」に訂正する。

(3) 明細書第38頁下から5行目に「ニュジビン」とあるのを、「ニフェジビン」に訂正する。

(4) 明細書第39頁第1行に「降下」とあのを「効果」に訂正する。

(5) 明細書第39頁第11行に「増加率で」とあるのを、「増加率は」に訂正する。

(6) 明細書第47頁最下行に「滅菌」とあるのを、

「滅菌」に訂正する。

(7) 明細書第48頁第2行に「滅菌」とあるのを、「滅菌」に訂正する。

(8) 明細書第49頁下から2行目に「計算値：」とあるのを「計算値（%）：」に訂正する。

(9) 明細書第49頁最下行に「実測値：」とあるのを「実測値（%）：」に訂正する。

(10) 明細書第51頁下から7行目に「IR(KB.)」とあるのを、「IR(KBr.)」に訂正する。

(11) 明細書第51頁下から2行目に、

「(3H,d,J=2.5Hz)」とあるのを、

「(3H,d,J=2.5Hz)」に訂正する。

(12) 明細書第54頁第1行に、

「ヒドロピリジン-3-」とあるのを、

「ヒドロピリジン-3-」に訂正する。

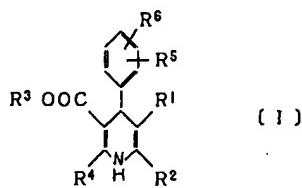
(13) 明細書第58頁下から7行目に「～74」とあるのを、「～76」に訂正する。

以上

(別紙)

2. 特許請求の範囲

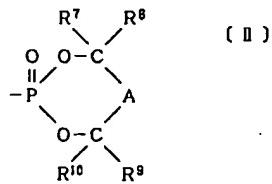
(1) 次の一式式(I)



で表わされる1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エステル誘導体及びその塩類。

ここにR¹～R⁶は、それぞれ以下の(1)～(6)に記載の置換基を表わす。

(1) R¹は、一般式(II)



[式中、Aは($\begin{array}{c} R^{11} \\ | \\ C \\ / \backslash \\ R^{12} \end{array}$)_n (nは0～2の整

数を表わす。R¹¹とR¹²は、nが1のときは同一若しくは異なって水素、アルキル基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、フェノキシ基若しくはアラルキル基を表わすか又はR¹¹とR¹²が結合して炭素数3～7のメチレンを表わし、nが2のときはともに水素を表わすか又は2つのR¹¹同士が互いに結合して二重結合となりR¹²は水素を表わす)を表わし、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰は、同一又は異なって、水素又はアルキル基を表わす]を表わす。

(2) R²は低級アルキル基を表わす。

(3) R³は、以下の①～⑤に記載の置換基で構成される群から選択されるひとつの置換基を表わす。

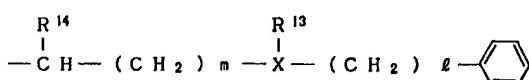
①水素。

②分枝しているか若しくは分枝しておらず、鎖状であるか環状であるか若しくは鎖状と環状と

が結合した状態であり、そして0~4個の不饱和結合を有している炭素数1~10の炭化水素であって、以下の(i)~(ii)に掲げる置換基のいずれか1つ又は2つ以上で置換されているか又は無置換のもの。

(a) アルコキシ基、(b) アリールオキシ基、(c) アラルキルオキシ基、(d) アミノ基、(e) アルキル置換アミノ基、(f) アルキルチオ基、(g) ピリジル基、(h) フルフリル基、(i) テトラヒドロフルフリル基。

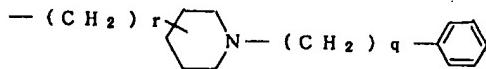
(3)



(ここに、Xは窒素又は酸素を表わす。R¹⁴は、Xが窒素のときは低級アルキル基又は低級アルケニル基を表わし、Xが酸素のときは存在しない。R¹⁴は水素、アルキル基、又はアルキル基で置換されているか若しくは無置換のフェニ

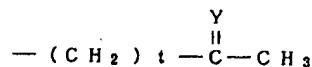
ル基を表わす。lは0~2の整数を表わす。mは1~4の整数を表わす。)

(4)



(ここに、qは0~2の整数を表わす。rは0~2の整数を表わす。)

(5)



(ここに、tは1~2の整数を表わす。Yは、

酸素、、又はを表わす。)

(6) R⁴は低級アルキル基を表わす。(7) R⁵は、水素、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、ハロゲン、アジド基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、スルファミル基、又はアルキルスルホニル基を表わす。

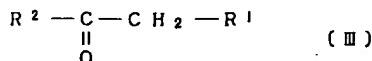
ゲン、アジド基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、スルファミル基、又はアルキルスルホニル基を表わす。

(8) R⁶は、水素、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、ハロゲン、アジド基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、スルファミル基、又はアルキルスルホニル基を表わす。

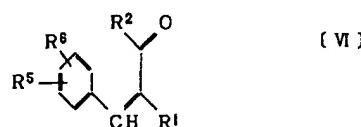
(2) 次の一般式(V)



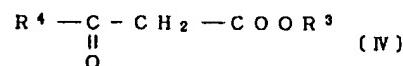
で表わされるベンツアルデヒド類と、次の一般式(III)



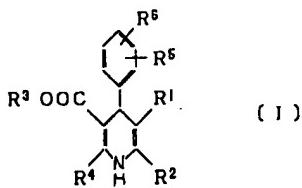
で表わされる化合物とを有機溶媒中で脱水縮合させ、次の一般式(VI)



で表わされる化合物を得、かかる後この(VI)と次の一般式(IV)



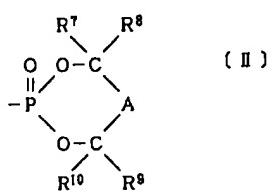
で表わされる化合物若しくは(IV)のエナミノエステルとを有機溶媒中に存在させ、又は、いったん(VI)を取得することなく、(V)、(III)、及び、(IV)若しくは(IV)のエナミノエステルと同時に有機溶媒中に存在させ、(IV)を用いるときはアンモニア若しくはアンモニウム塩の存在下で、また(IV)のエナミノエステルを用いるときはそのまま反応させることを特徴とする、次の一般式(I)



で表わされる1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エステル誘導体及びその塩類の製造法。

ここにR¹～R⁶は、それぞれ以下の(1)～(6)に記載の置換基を表わす。

(1) R¹は、一般式(II)

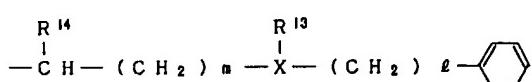


(式中、Aは($\begin{array}{c} \diagup \\ C \\ \diagdown \end{array}$)ⁿ (nは0～2の整数)を表わす。R¹¹とR¹²は、nが1のときは同一若しくは異なって水素、アルキル基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、アルコキシ基、

数を表わす。R¹¹とR¹²は、nが1のときは同一若しくは異なって水素、アルキル基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、アルコキシ基、

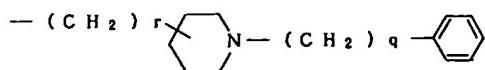
- (a) アルコキシ基、(b) アリールオキシ基、(c) アラルキルオキシ基、(d) アミノ基、(e) アルキル置換アミノ基、(f) アルキルチオ基、(g) ピリジル基、(h) フルフリル基、(i) テトラヒドロフルフリル基。

③



(ここに、Xは窒素又は酸素を表わす。R¹³は、Xが窒素のときは低級アルキル基又は低級アルケニル基を表わし、Xが酸素のときは存在しない。R¹⁴は水素、アルキル基、又はアルキル基で置換されているか若しくは無置換のフェニル基を表わす。lは0～2の整数を表わす。mは1～4の整数を表わす。)

④



アルコキシアルキル基、フェノキシ基若しくはアラルキル基を表わすか又はR¹¹とR¹²が結合して炭素数3～7のメチレンを表わし、nが2のときはともに水素を表わすか又は2つのR¹¹同士が互いに結合して二重結合となりR¹²は水素を表わす)を表わし、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰は、同一又は異なって、水素又はアルキル基を表わす)を表わす。

(2) R²は低級アルキル基を表わす。

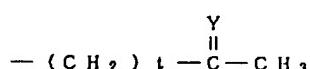
(3) R³は、以下の(1)～(6)に記載の置換基で構成される群から選択されるひとつの置換基を表わす。

①水素。

②分枝しているか若しくは分枝しておらず、鎖状であるか環状であるか若しくは鎖状と環状とが結合した状態であり、そして0～4個の不飽和結合を有している炭素数1～10の炭化水素であって、以下の(a)～(f)に掲げる置換基のいずれか1つ又は2つ以上で置換されているか又は無置換のもの。

(ここに、qは0～2の整数を表わす。rは0～2の整数を表わす。)

⑤



(ここに、tは1～2の整数を表わす。Yは、酸素、 $\begin{array}{c} \diagup \\ O \\ \diagdown \end{array}$ 、又は $\begin{array}{c} \diagup \\ O \\ \diagdown \end{array}$ を表わす。)

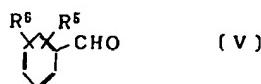
(4) R⁴は低級アルキル基を表わす。

(5) R⁵は、水素、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、ハログン、アジド基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、スルファミル基、又はアルキルスルホニル基を表わす。

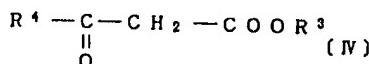
(6) R⁶は、水素、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、ハログン、アジド基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、スルファミル基、又はアル

キルスルホニル基を表わす。

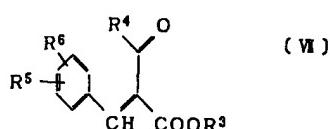
(3) 次の一般式 (V)



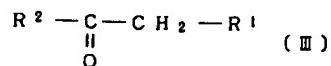
で表わされるベンツアルデヒド類と、次の一般式 (IV)



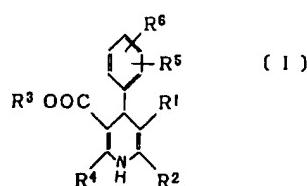
で表わされる化合物とを有機溶媒中で脱水縮合させ、次の一般式 (VI)



で表わされる化合物を得、しかる後この (VI) と次の一般式 (III)



で表わされる化合物若しくは (III) のエナミノエステルとを有機溶媒中に存在させ、又は、いったん (VI) を取得することなく、(V)、(IV)、及び、(III) 若しくは (III) のエナミノエステルと同時に有機溶媒中に存在させ、(III) を用いるときはアンモニア若しくはアンモニウム塩の存在下で、また (III) のエナミノエステルを用いるときはそのまま反応させることを特徴とする、次の一般式 (I)

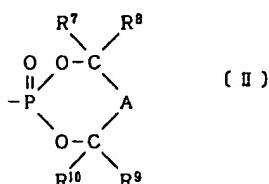


で表わされる1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボ

ン酸エステル誘導体及びその塩類の製造法。

ここに R1 ~ R6 は、それぞれ以下の (1) ~ (6) に記載の置換基を表わす。

(1) R1 は、一般式 (II)



(式中、A は $(\begin{array}{c} R^{11} \\ | \\ C \\ | \\ R^{12} \end{array})^n$ (n は 0 ~ 2 の整

数を表わす。R11 と R12 は、n が 1 のときは同一若しくは異なって水素、アルキル基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、フェノキシ基若しくはアラルキル基を表わすか又は R11 と R12 が結合して炭素数 3 ~ 7 のメチレンを表わし、n が 2 のときはともに水素を表わすか又は 2 つの R11 同士が互いに結合して二重結合となり R12 は水

素を表わす) を表わし、R7、R8、R9、R10 は、同一又は異なって、水素又はアルキル基を表わす) を表わす。

(2) R2 は低級アルキル基を表わす。

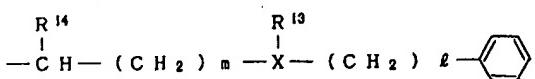
(3) R3 は、以下の (1) ~ (6) に記載の置換基で構成される群から選択されるひとつの置換基を表わす。

(1) 水素。

(2) 分枝しているか若しくは分枝しておらず、鎖状であるか環状であるか若しくは鎖状と環状とが結合した状態であり、そして 0 ~ 4 個の不飽和結合を有している炭素数 1 ~ 10 の炭化水素であって、以下の (a) ~ (f) に掲げる置換基のいずれか 1 つ又は 2 つ以上で置換されているか又は無置換のもの。

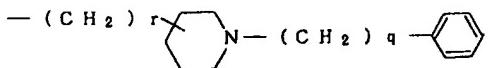
- (a) アルコキシ基、(b) アリールオキシ基、(c) アラルキルオキシ基、(d) アミノ基、(e) アルキル置換アミノ基、(f) アルキルチオ基、(g) ピリジル基、(h) フルフリル基、(i) テトラヒドロフルフリル基。

③



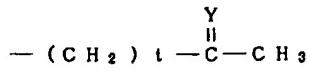
(ここに、Xは窒素又は酸素を表わす。R¹³は、Xが窒素のときは低級アルキル基又は低級アルケニル基を表わし、Xが酸素のときは存在しない。R¹⁴は水素、アルキル基、又はアルキル基で置換されているか若しくは無置換のフェニル基を表わす。nは0~2の整数を表わす。mは1~4の整数を表わす。)

④



(ここに、qは0~2の整数を表わす。rは0~2の整数を表わす。)

⑤



(ここに、tは1~2の整数を表わす。Yは、酸素、、又はを表わす。)

(4) R⁴は低級アルキル基を表わす。

(5) R⁵は、水素、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、ハログン、アジド基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、スルファミル基、又はアルキルスルホニル基を表わす。

(6) R⁶は、水素、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、ハログン、アジド基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、スルファミル基、又はアルキルスルホニル基を表わす。

手続補正書(自発)

昭和60年6月27日
昭和60年6月27日

特許庁長官殿



1. 事件の表示

昭和59年特許願第079560号

2. 発明の名称

ビリジン誘導体及び製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

名称 (415) 日本新薬株式会社

取締役社長 森下 弘

4. 代理人

住所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

日本新薬株式会社内

氏名 (6136) 弁理士 片岡 宏



5. 補正の対象

明細書の特許請求の範囲の欄及び発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

(1) 明細書第1頁特許請求の範囲を、別紙のとおりに訂正する。

(2) 明細書第18頁第5行に「アラルキル基」とあるのを、「アラルキオキシ基」に訂正する。

(3) 明細書第23頁の第3行、第5行及び第6行の3箇所に「ホスホリン」とあるのを、いずれも「ホスホラン」に訂正する。

(4) 明細書第30頁の第8行に「ホスホリン」とあり、第12行に「…スホリン」とあるのを、それぞれ「ホスホラン」「…スホラン」に訂正する。

(5) 明細書第32頁第6行に「unt」とあるのを、「und」に訂正する。

(6) 明細書第33頁第3行に「ジアルキルホスホネート基」とあるのを、「ニフェジビンのカルボキシレート基の一つ」に訂正する。

(7) 明細書第34頁第5行の「ジメチルホルムアミド」

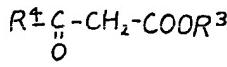
の前に、「N,N-」を挿入する。

(8) 明細書第35頁第7行に、

「(IV)」

とあるのを、

「(IV)」

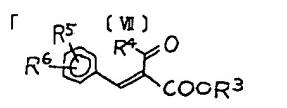


に訂正する。

(9) 明細書第35頁第9行に、

「(VII)」

とあるのを、



に訂正する。

(10) 明細書第36頁第14行に「unt」とあるのを、

「und」に訂正する。

(11) 明細書第36頁第15行に「tanen」とあるのを、

「tanen」に訂正する。

(12) 明細書第37頁第17行に「unt」とあるのを、

「und」に訂正する。

(13) 明細書第53頁第15行の「アセト酢酸メチル」のあとに、「1.16g」を挿入する。

(14) 明細書第54頁第6行に

「2-N-ベンジル-N-メチルアミノ」とあるのを、

「2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)」に訂正する。

(15) 明細書第54頁第14行から第15行にかけて、

「2-N-ベンジル-N-メチルアミノ」とあるのを、

「2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)」に訂正する。

(16) 明細書第58頁第7行に、

「6.48 (1H, d, J……)」とあるのを、

「6.48 (1H, d, J……)」に訂正する。

(17) 明細書第58頁第9行に、

「J = 1.8 ……」とあるのを、

「J = 1.8 ……」に訂正する。

(18) 明細書第58頁第14行に「74」とあるのを、昭和

59年5月30日付「手続補正書(自発)」にて「76」

に訂正したが、これを更に「74」に訂正する。

(19) 明細書第60頁第13行に、

「2-N-N-ジメチルアミノ」とあるのを、

「2-(N-N-ジメチルアミノ)」に訂正する。

(20) 明細書第64頁下から4行目に「 $[\alpha]_D^{23}$ 」とあるのを、「 $[\alpha]_D^{23}$ 」に訂正する。

(21) 明細書第65頁第9行に「 $[\alpha]_D$ 」とあるのを、「 $[\alpha]_D^{23}$ 」に訂正する。

(22) 明細書第77頁下から4行目に「ホスホリン」とあるのを、「ホスホラン」に訂正する。

(23) 明細書第78頁第7行及び同頁第16行から第17行にかけての2箇所に、「ホスホリン」とあるのを、ともに「ホスホラン」に訂正する。

(24) 明細書第80頁第1行に、

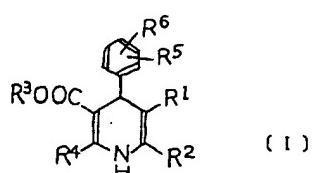
「ジメチル-5-(5-オキソ……)」とあるのを、「ジメチル-5-(2-オキソ……)」に訂正する。

以上

(別紙)

2. 特許請求の範囲

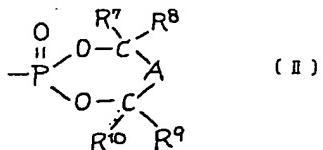
(1) 次の一般式(I)



で表わされる1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エステル誘導体及びその塩類。

ここにR1～R8は、それぞれ以下の(1)～(6)に記載の置換基を表わす。

(1) R1は、一般式(II)



(式中、Aは(C(R11)(R12)R13)ⁿ (nは0~2の整数を表わす。R¹¹とR¹²は、nが1のときは同一若しくは異なって水素、アルキル基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、フェノキシ基若しくはアラルキルオキシ基を表わすか又はR¹¹とR¹²が結合して炭素数3~7のメチレンを表わし、nが2のときはともに水素を表わすか又は2つのR¹¹同士が互いに結合して二重結合となりR¹²は水素を表わす)を表わし、R⁷、R⁸、R⁹ R¹⁰は、同一又は異なって、水素又はアルキル基を表わす)を表わす。

(2) R²は低級アルキル基を表わす。

(3) R³は、以下の①~⑤に記載の置換基で構成される群から選択されるひとつの置換基を表わす。

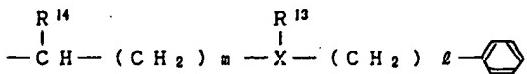
①水素。

②分枝しているか若しくは分枝しておらず、鎖状であるか環状であるか若しくは鎖状と環状と

が結合した状態であり、そして0~4個の不飽和結合を有している炭素数1~10の炭化水素であって、以下の(a)~(f)に掲げる置換基のいずれか1つ又は2つ以上で置換されているか又は無置換のもの。

(a) アルコキシ基、(b) アリールオキシ基、(c) アラルキルオキシ基、(d) アミノ基、(e) アルキル置換アミノ基、(f) アルキルチオ基、(g) ピリジル基、(h) フルフリル基、(i) テトラヒドロフルフリル基。

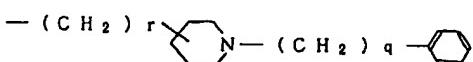
③



[ここに、Xは窒素又は酸素を表わす。R¹³は、Xが窒素のときは低級アルキル基又は低級アルケニル基を表わし、Xが酸素のときは存在しない。R¹⁴は水素、アルキル基、又はアルキル基で置換されているか若しくは無置換のフェニ

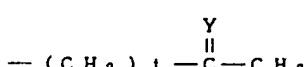
ル基を表わす。nは0~2の整数を表わす。mは1~4の整数を表わす。]

④



[ここに、qは0~2の整数を表わす。rは0~2の整数を表わす。]

⑤



[ここに、tは1~2の整数を表わす。Yは、

酸素、O=C=O、又はO=C=Oを表わす。]

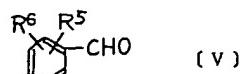
(4) R⁴は低級アルキル基を表わす。

(5) R⁵は、水素、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、ハロ

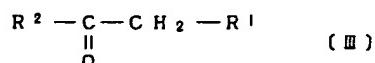
ゲン、アジド基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、スルファミル基、又はアルキルスルホニル基を表わす。

(6) R⁶は、水素、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、ハロゲン、アジド基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、スルファミル基、又はアルキルスルホニル基を表わす。

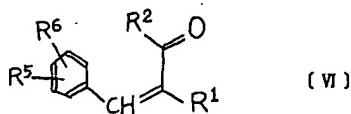
(2) 次の一般式(V)



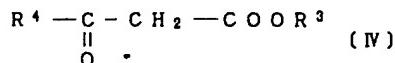
で表わされるベンツアルデヒド類と、次の一般式(III)



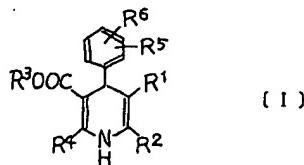
で表わされる化合物とを有機溶媒中で脱水縮合させ、次の一般式〔VI〕



で表わされる化合物を得、しかる後この〔VI〕と次の一般式〔IV〕



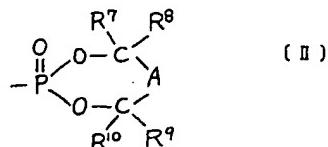
で表わされる化合物若しくは〔IV〕のエナミノエステルとを有機溶媒中に存在させ、又は、いったん〔VI〕を取得することなく、〔V〕、〔III〕、及び、〔IV〕若しくは〔IV〕のエナミノエステルとを同時に有機溶媒中に存在させ、〔IV〕を用いるときはアンモニア若しくはアンモニウム塩の存在下で、また〔IV〕のエナミノエステルを用いるときはそのまま反応させることを特徴とする、次の一般式〔I〕



で表わされる1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エステル誘導体及びその塩類の製造法。

ここにR1～R6は、それぞれ以下の(1)～(6)に記載の置換基を表わす。

(1) R1は、一般式〔II〕



(式中、Aは $\begin{array}{c} \text{R}^{11} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{R}^{12} \end{array}$)_n (nは0～2の整数を表わす。R¹¹とR¹²は、nが1のときは同一若しくは異なって水素、アルキル基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、アルコキシ基、

アルコキシアルキル基、フェノキシ基若しくはアラルキルオキシ基を表わすか又はR¹¹とR¹²が結合して炭素数3～7のメチレンを表わし、nが2のときはとともに水素を表わすか又は2つのR¹¹同士が互いに結合して二重結合となりR¹²は水素を表わす)を表わし、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰は、同一又は異なって、水素又はアルキル基を表わす)を表わす。

(2) R²は低級アルキル基を表わす。

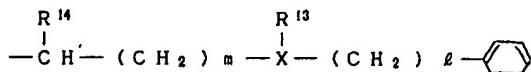
(3) R³は、以下の①～⑤に記載の置換基で構成される群から選択されるひとつの置換基を表わす。

①水素。

②分枝しているか若しくは分枝しておらず、鎖状であるか環状であるか若しくは鎖状と環状とが結合した状態であり、そして0～4個の不飽和結合を有している炭素数1～10の炭化水素であって、以下の(i)～(vi)に掲げる置換基のいずれか1つ又は2つ以上で置換されているか又は無置換のもの。

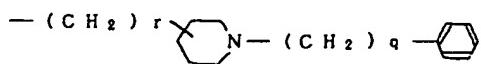
(a) アルコキシ基、(b) アリールオキシ基、(c) アラルキルオキシ基、(d) アミノ基、(e) アルキル置換アミノ基、(f) アルキルチオ基、(g) ピリジル基、(h) フルフリル基、(i) テトラヒドロフルフリル基。

③



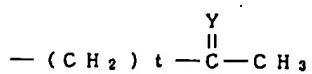
(ここに、Xは窒素又は酸素を表わす。R¹³は、Xが窒素のときは低級アルキル基又は低級アルケニル基を表わし、Xが酸素のときは存在しない。R¹⁴は水素、アルキル基、又はアルキル基で置換されているか若しくは無置換のフェニル基を表わす。lは0～2の整数を表わす。mは1～4の整数を表わす。)

④



[ここに、qは0～2の整数を表わす。rは0～2の整数を表わす。]

⑤



[ここに、tは1～2の整数を表わす。Yは、

酸素、、又はを表わす。]

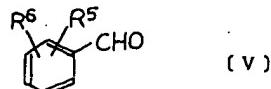
(4) R⁴は低級アルキル基を表わす。

(5) R⁵は、水素、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、ハロゲン、アジド基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、スルファミル基、又はアルキルスルホニル基を表わす。

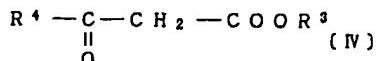
(6) R⁶は、水素、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、ハロゲン、アジド基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、スルファミル基、又はアル

キルスルホニル基を表わす。

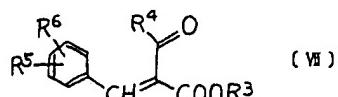
(3) 次の一般式(V)



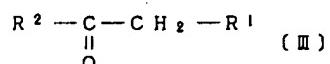
で表わされるベンツアルデヒド類と、次の一般式(IV)



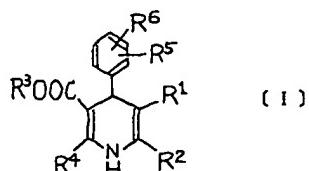
で表わされる化合物とを有機溶媒中で脱水縮合させ、次の一般式(VI)



で表わされる化合物を得、しかる後この(VI)と次の一般式(III)



で表わされる化合物若しくは(III)のエナミノエステルとを有機溶媒中に存在させ、又は、いったん(VI)を取得することなく、(V)、(IV)、及び、(III)若しくは(III)のエナミノエステルと同時に有機溶媒中に存在させ、(III)を用いるときはアンモニア若しくはアンモニウム塩の存在下で、また(III)のエナミノエステルを用いるときはそのまま反応させることを特徴とする、次の一般式(I)

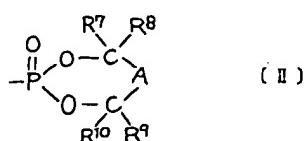


で表わされる1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボ

ン酸エステル誘導体及びその塩類の製造法。

ここにR¹～R⁶は、それぞれ以下の(1)～(6)に記載の置換基を表わす。

(1) R¹は、一般式(II)



(式中、Aは(R¹¹)_n(nは0～2の整

数を表わす。R¹¹とR¹²は、nが1のときは同一若しくは異なって水素、アルキル基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、フェノキシ基若しくはアラルキルオキシ基を表わすか又はR¹¹とR¹²が結合して炭素数3～7のメチレンを表わし、nが2のときはともに水素を表わすか又は2つのR¹¹同士が互いに結合して二重結合となりR¹²

は水素を表わす)を表わし、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰は、同一又は異なって、水素又はアルキル基を表わす)を表わす。

(2) R²は低級アルキル基を表わす。

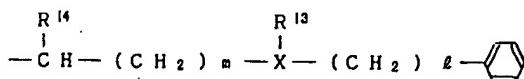
(3) R³は、以下の①～⑤に記載の置換基で構成される群から選択されるひとつの置換基を表わす。

①水素。

②分枝しているか若しくは分枝しておらず、鎖状であるか環状であるか若しくは鎖状と環状とが結合した状態であり、そして0～4個の不飽和結合を有している炭素数1～10の炭化水素であって、以下の(a)～(f)に掲げる置換基のいずれか1つ又は2つ以上で置換されているか又は無置換のもの。

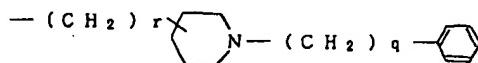
(a)アルコキシ基、(b)アリールオキシ基、(c)アラルキルオキシ基、(d)アミノ基、(e)アルキル置換アミノ基、(f)アルキルチオ基、(g)ビリジル基、(h)フルフリル基、(i)テトラヒドロフルフリル基。

③



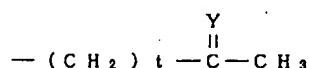
(ここに、Xは窒素又は酸素を表わす。R¹³は、Xが窒素のときは低級アルキル基又は低級アルケニル基を表わし、Xが酸素のときは存在しない。R¹⁴は水素、アルキル基、又はアルキル基で置換されているか若しくは無置換のフェニル基を表わす。nは0～2の整数を表わす。mは1～4の整数を表わす。)

④



(ここに、qは0～2の整数を表わす。rは0～2の整数を表わす。)

⑤



(ここに、tは1～2の整数を表わす。Yは、

酸素、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{O} \end{array}$ 、又は $\begin{array}{c} \text{O} \\ \backslash \\ \text{O} \end{array}$ を表わす。)

(4) R⁴は低級アルキル基を表わす。

(5) R⁵は、水素、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、ハロゲン、アジド基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、スルファミル基、又はアルキルスルホニル基を表わす。

(6) R⁶は、水素、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、ハロゲン、アジド基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、スルファミル基、又はアルキルスルホニル基を表わす。